

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

PRİMER HİPERTANSİYONDA İNSÜLİN DİRENCİNİN $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ ATP ase
VE $\text{Ca}^{++} \text{-Mg}^{++}$ ATPase POMPALARI İLE İLİŞKİLERİ

Dr. Vahap OKAN

Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI:

Doç. Dr. Can Boğa

Gaziantep Üniversitesi Tıp fakültesi

İç Hastalıkları

Anabilim Dalı Başkanı

GAZİANTEP 1994

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2-21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22-26
4. BULGULAR.....	27-38
5. TARTIŞMA.....	39-42
6. SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKLAR.....	44-52

TEŐEKKÜR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki tez çalışmam sırasında katkılarını esirgemeyen, başta Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım, Hocam Sayın Doç.Dr.Can BOĞA, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Turgay İSPİR, Biyolog Lülüfer TAMER, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nükleer Tıp RIA Teknisyeni Abdurrahman ÇÖRTÜK, Sandoz ve Bayer İlaç Firmaları yetkilileri ve istatistik konusunda yardımlarından dolayı Yard.Doç.Dr.Mazen KAWAS, hocalarım ve değerli asistan arkadaşlarıma en içten saygı ve şükranlarımı sunarım.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon toplumda sık görülen bir hastalık olması ve yol açtığı komplikasyonlar bakımından önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hipertansiyon 40 yaş civarında % 10 sıklığında görülürken, 60 yaş üzerinde bu rakamın % 50'ye yaklaştığı bildirilmektedir. Beyin, retina, kalp büyük damarlar ve böbrekte ciddi hasarlar oluşturarak önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Bu olguların yönetimiyle ilgili en önemli konu antihipertansif tedavinin hipertansiyon patogenezi uygun olarak düzenlenmesidir. Ancak bu şekilde morbidite ve mortalite azaltılabilir.

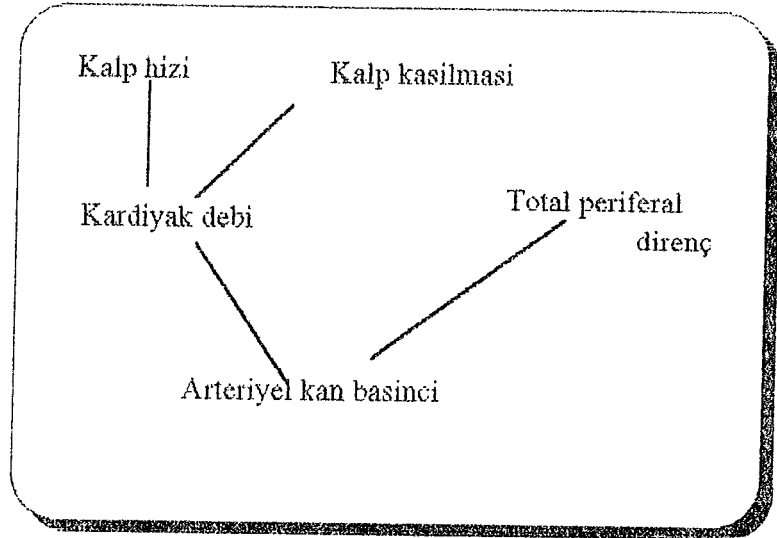
Hipertansiyonun % 95'ini nedeni bilinmeyen ya da primer hipertansiyon oluşturmaktadır. Çalışmalar, son zamanlarda primer hipertansiyon patogenezi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarda primer hipertansiyonlu olgularda hiperinsülinemi ve/veya insülin direnci olabileceği sınırlı çalışmalarla gösterilmiş olmakla beraber, hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki hücre düzeyindeki değişimlerin neler olduğu konusunda yeterli deliller yoktur. Özellikle hücre içi katyon düzeylerinin değişebildiği bilinmesine rağmen eritrosit membran pompa aktiviteleri (Na^+ - K^+ ATPase, Ca^{++} - Mg^{++} ATPase, Li^+ - Na^+) hakkında literatür bilgileri son derece kısıtlıdır. Bu konuda elde edilen sonuçlar literatüre ışık tutacaktır.

Bu çalışmada ;

1. Primer hipertansiyonlu olgularda hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı
2. Hiperinsülinemi ve insülin direncinde Na^+ - K^+ ATPase ile Ca^{++} - Mg^{++} ATPase aktivitelerinin rolü
3. Pompaların ve bazı önemli enzimlerin işlevinde rolü olabileceği düşündürülen çinkonun insülin direnci ile Na^+ - K^+ ATPase ve Ca^{++} - Mg^{++} ATPase aktiviteleri arasındaki bağlantılarının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Arteriyel kan basıncı(AKB), kalp kasıldıkça kanı vücut boyunca kan damarlarına doğru iten güç olarak tanımlanır ve mm Hg olarak ifade edilir.(1) .Sistol ve diyastolden oluşan bir kalp siklüsü sırasında kan basıncı ortalama 70 ile 120 mm Hg arasında değişir. Kan basıncı teriminin,kalp siklüsünün hangi anındaki değerle ilgili olduğunu karıştırmamak için "ortalama kan basıncı "(OKB)terimi kullanılır.Bu değer sistol, diyastolden daha kısa olduğu için ikisinin ortalaması yerine,OKB: diyastolik basınç+1/3 nabız basıncı olarak hesaplanır.(2)Kan basıncının tanımından da anlaşılacağı gibi kan basıncının belirlenmesinde kalp hızının kalp debisinin ve damarlar boyunca kan akımına gösterilen direncin önemi vardır.



ŞEKİL 1. Arteriyel kan basıncı üzerinde etkili faktörler

Bu ilişki matematiksel olarak,

Kan basıncı = Kalp debisi×Total periferel direnç, eşitliği ile kısaca ifade edilebilir.(3,4)

Arteriyel kan basıncının normal sınırlarının ne olduğu konusunda başvurulabilecek fizyolojik bir gösterge veya işaret bulunmamaktadır. Bir kişinin kan basıncı günün saatleri ile birlikte :solunum hareketleri, heyecan, egzersiz, öğünler, sigara içimi, alkol, vücut ısısı, mesane gerginliği,ağrı ile ilişkili olarak değişiklik göstermekte ve günlük fizyolojik ritm,yaş ve ırktan etkilenmektedir.Ayrıca hastanın şişmanlık gibi fiziksel özellikleri ya da kan basıncını etkileyebilen diğer hastalıkları ölçümü güçleştirebilir ya da doğruluğunu azaltabilir.Hastaları standardize etmek mümkün değilse de bu etkenler dikkate alınarak çevresel faktörler en aza indirilebilir.(4,5)

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre arteriyel kan basıncı değerleri için şu rakamlar kabul edilmiştir;(4,6,7,8,9)

1.Sistolik kan basıncının 140 mmHg veya altında ve diastolik kan basıncının en çok 90 mmHg olması,erişkin için normal.

2.Sistolik kan basıncının 141-160 ve/veya diastolik kan basıncının 91-95 mmHg arasında bulunması halinde kan basıncı sınırdadır,

3.Sistolik kan basıncının 160 mm Hg'nun ve/veya diastolik kan basıncının 95 mm Hg'nun üzerinde bulunmasına ise hipertansiyon olarak kabul edilir.
(Tablo 1.)

Hipertansiyonun Dünya Sağlık Örgütü'ne göre diastolik ve sistolik kan basınçlarına göre ağırlık derecesi ise Tablo2'da gösterilmiştir.(4,,7,9,10)

Tablo 1.Dünya sağlık örgütüne göre hipertansiyonun tanısı

AKB	TANIM
mm Hg	
≤140-90	Normal
140-160/90-95	Sınırdadır
>160/95	Hipertansiyon

5

TABLO 2.Arteriyel kan basıncının ağırlık derecesine göre sınıflandırılması.

AKB	mm Hg	KATEGORİ
DİASTOLİK	<85	Normal
	85-89	Yüksek-normal
	90-104	Hafif hipertansiyon
	105-114	Orta hipertansiyon
	>115	Şiddetli hipertansiyon
SİSTOLİK(Diastolik kan basıncı <90mmHg)	<140	Normal kan basıncı
	140-150	Sınırdaki izole sistolik hipertansiyon
	>160	İzole sistolik hipertansiyon

Sebebi bilinmeyen bir mekanizma ve fizyolojik bir bozuklukla ,insanlarda sistolik veya diastolik kan basıncını yükselten,damarsal yapıda anatomik değişiklikler ve organların işlevlerinde yetersizlikler yapan hipertansiyon türüne esansiyel, primer, veya idiopatik hipertansiyon denir.Bütün arteriyel hipertansiyon vakalarının %95'in den fazlası bu sınıfa girer.(4,7,8,9,10)

Sekonder hipertansiyon, nedeni bilinen arteriyel hipertansiyondur.Bu kategoride sistemik hipertansiyon vakalarının %5'den azını temsil eder.(4,7,8,9,10)

Sekonder hipertansiyonlu hastaların tanınabilmesinin önemi, bu olguların cerrahi veya özel medikal tedavi ile kontrol altına alınabilme özelliklerindedir.

.Böylece etkisiz medikal tedavi ile yüksek mortalite ve morbitideden sakınılır ve medikal tedavinin maliyeti azaltılır.(10)

Hipertansiyon İle İlgili Bazı Terimler

Malign hipertansiyon; papil ödemi ile birlikte (diastolik kan basıncının 140mm Hg'nın üzerinde olması) belirgin kan basıncı yüksekliği sendromudur(7,8,9,10).

Akselere hipertansiyon; Kanama ve exudalarla (grade 3 Kimmelstiel-Wilso retinopati)birlikte belirgin kan basıncı yüksekliği sendromudur.Eğer tedavi edilmezse akselere hipertansiyon malign döneme geçecektir.(7,10)

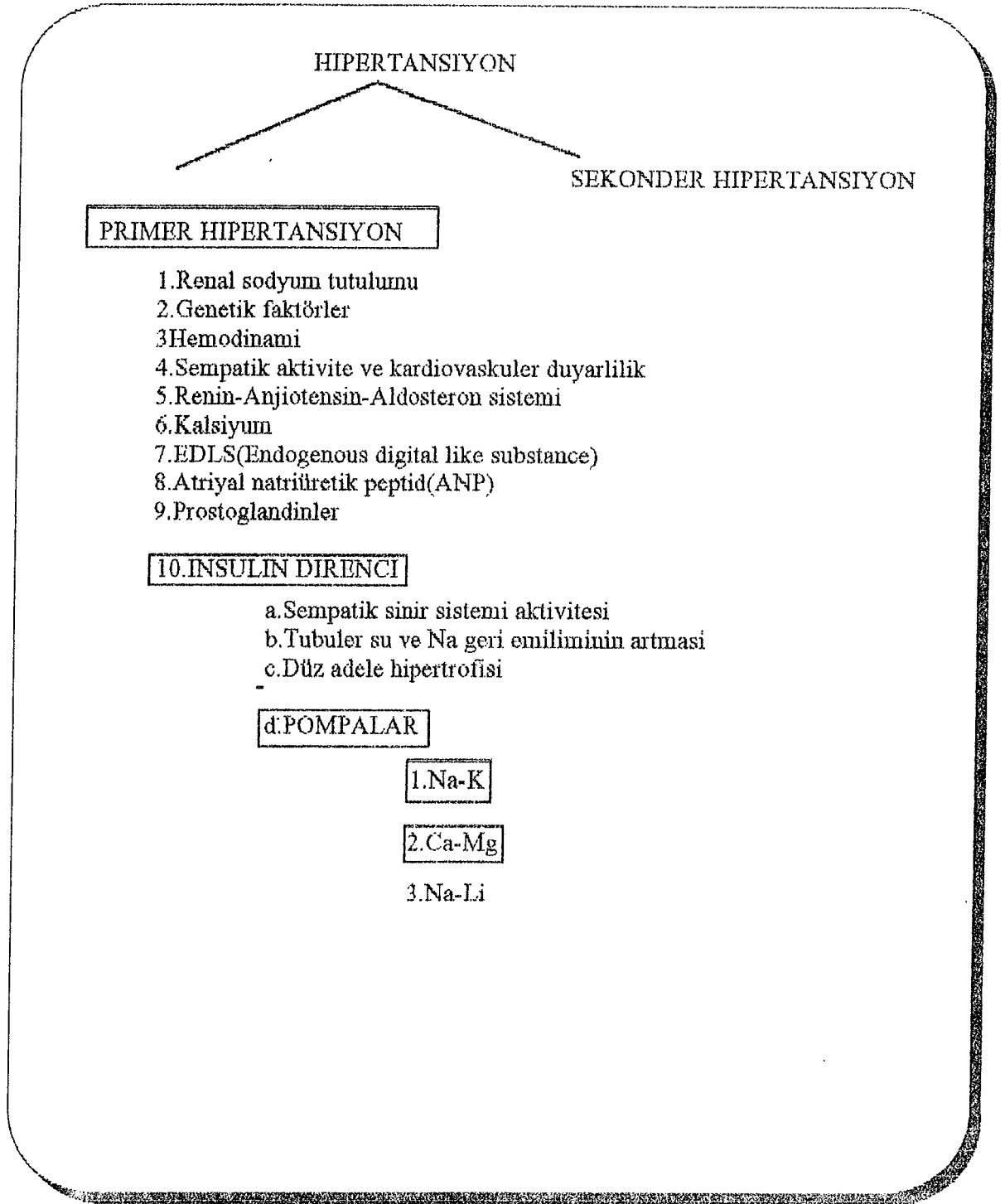
Komplikasyonlu hipertansiyon; İnme,konjestif kalb yetmezliği,böbrek yetmezliği,myokard infarkt ve arteriyel anevrizma gibi komplikasyonların eşlik eden hipertansiyondur.(7,9,10)

Sınırdaki (Borderline)hipertansiyon; Tedavi edilmeyen hastalarda kan basıncı ölçümlerinin bazen normal,bazen de yüksek bulunduğu hipertansiyon türüdür.(5,7,9,10) Beyaz önlük veya muayenehane hipertansiyonu..Bazı hastalarda muayene esnasındaki ruhsal gerilmelere bağlı kan basıncı yüksekliğine denir. (5,10,11,12)

Sekonder hipertansiyonun en sık rastlanılan nedenleri TABLO 3'de özetlenmiş olsa da çalışmamızı daha çok ilgilendiren primer hipertansiyondur.(10)

TABLO 3. SEKONDER HİPERTANSİYON NEDENLERİ

Sistolik ve diastolik hipertansiyon
Renal
Renal parankimal hastalıklar
Kronik nefritis
Polikistik hastalık
Kollagen vasküler hastalıklar
Diabetik nefropati
Hidronefroz
Akut glomerulonefritis
Renal vasküler hastalıklar
Renal transplantasyon
Renin salgılayan tümörler
Endocrin
Adrenal
Primer aldosteronizm
11-deoksikortikosteron(DOC), 18-OH-DOC, ve diğer mineralokortikoidlerin aşırı üretimi
Konjenital adrenal hiperplazi
Cushing sendromu
Feokromasitoma
Adrenal dışı kromafin tümörler
Hiperparatiroidizm
Akromegali
Gebeliğe bağlı hipertansiyon
Aort koarktasyonu
Nörolojik bozukluklar
Disotonomia
Kafa içi basınç artışı
Quadropleji
Kurşun entoksikasyonu
Guillain-barre sendromu
Operasyon sonrası
İlaç ve kimyasal maddeler
Siklosporin
Oral kontraseptifler
Glukokortikoidler
Mineralokortikoidler
Sempatomimetikler
Tiramin ve MAO inhibitörleri
İzole sistolik hipertansiyon
Yaş, aortik rijitide ile beraber
Kardiak output artışı
Tirotoksikozis
Anemi
Valvüler aort yetmezliği
Periferel vasküler direnç de azalma
Arteriovenöz şuntlar
Kemigin paget hastalığı
Beriberi



TABLO 4: Hipertansiyon patogenezi yaklaşımımız

Hipertansiyon konusu bir bütün olarak son derece ve karmaşık olduğundan çalışmamızda ilgi duyulan konular büyük harf ve kare içerisinde gösterilerek ilgili konulardan sırasıyla söz edilecektir.

PRIMER HIPERTANSİYON PATOGENEZİ İLE İLGİLİ GÖRÜŞLER

1.1. Renal sodyum tutulumu

Sodyum ve hipertansiyon arasındaki ilişki ilgi çekiçidir. Esansiyel hipertansiyonlu tüm hastalarda kan basıncı yüksekliğinin nedeni aşırı tuz alımı değildir, fakat hastaların çoğu, özellikle düşük renin seviyesi olanlar, tuz kısıtlaması ve natriüretik ilaçlara iyi yanıt vermektedirler. (13) Tuz kısıtlaması ve natriüretik ilaçlar renal parankimal hastalığa bağlı hipertansiyonda da etkili olmaktadır. Diyetteki tuz miktarının artırılması ile natriüretik ilaçların antihipertansif etkileri kaybolmaktadır. Diyetteki Na ile hipertansiyon arasındaki ilişki birçok toplumda gösterilmiştir. (14) Mineralokortikoidlere bağlı olan kan basıncı yüksekliği de tuz kısıtlaması ile önlenmektedir.

Sodyum ile birlikte klorun birikmesi; plazma osmolaritesinin normal sınırlarda tutulmasını sağlayabilmek için su tutulmasına yol açar; böylece plazma hacmi artar. Plazma hacim artışına cevap olarak atriyal natriüretik peptid (ANP) ve endojen digitalis like substance (EDLS) salınımı artar, vazopressin ve aldosteron salınımı azalır. Bu humoral cevaplarla natriüresis artar, plazma hacmi azalır, fizyolojik koşullarda kan basıncı değişikliği olmaz. Tuz birikimi ve hacim artışına eğilim devam ettikçe natriüresis artar, plazma hacmini azaltan humoral cevap yetersiz kalır ve kardiovasküler refleksler devreye girer. Kardiovasküler reflekslerde yetersiz kalınca kan basıncı yükselir, bu da basınca bağlı natriüresise yol açar. Böylece plazma hacmi ve kardiyak output, total periferik ven direnci ve kan basıncındaki yükselme pahasına normal sınırlarda tutulmuş olur. (15)

Hipertansiyon ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki birçok çalışma da ele alınmış, vücut tuz-hacim dengesine göre sodyum atılımındaki eksikliğin

hipertansiyona yol açtığı iddia edilmiştir. Hipertansiyona bağlı kronik böbrek yetmezliği olan hastalara nefrektomi ve renal transplantasyon yapılmış hipertansiyon düzelebilmektedir.(16) Posttransplantasyon döneminde alıcıda gelişen hipertansiyon ile donörün ailesindeki hipertansiyon sıklığı arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Hipertansiyonun erken dönemindeki renal vasküler direnç artışı, yaş ve hipertansiyon derecesi ile şiddetlenir ve böbrek kan akımı azalır, glomerüller filtrasyon hızındaki azalma daha az olduğu için filtrasyon fraksiyonu artar. Renal vazokonstriksiyon, kısmen artmış sempatik hiperaktiviteyi veya norepinefrine artmış vasküler duyarlılığı yansıtır. Nefroanjioskleroz, glomerüloskleroz, interstiyel dokunun kaybı gibi morfolojik bozukluklar fonksiyon bozukluklarına eşlik eder. Görüldüğü gibi hipertansiyonun erken döneminde birçok renal bozukluk vardır, ancak bu bozuklukların esansiyel hipertansiyon patogenezindeki rolü tam olarak bilinmemektedir.(3)

Renal tuz atılımındaki defekt sonucu biriken tuz, plazma hacmini artırarak natriüretik hormon salgılamasına yol açar. Natriüretik hormon, renal Na^+ atılımını artırır. Fakat vasküler düz kas hücreesindeki Na^+-K^+ ATP az'a bağımlı Na^{++} transportunda inhibe ederek hücre içi Na^+ ve Ca^{++} artışına yol açar. Hücre içi Ca^{++} miktarı artışı arteriol ve venöz vazokonstriksiyona yol açar, kalbe venöz dönüş artar ve hipertansiyon oluşur. Hipertansiyon diyetle alınan Na^+ 'da bağımlı olduğu için böbreğin hipertansiyon gelişiminde ki rolünü daha çok yatkınlık şeklinde olduğu kabul edilmektedir.(3,15,17)

1.2. Genetik faktörler

Kan basıncını genetik olarak kontrol eden mekanizmaların karşılıklı ilişkileri tam olarak anlaşılammıştır. Esansiyel hipertansiyon ile normotansifler arasında yapılan çalışmalarda hipertansiyon gelişiminde dolaşımdaki renin düzeyleri ve elektrolit atılımındaki farklılıklar gösterilmiştir.(18) Böylece sempatik sinir sistemindeki değişikliklerin renin salgılamasını yönetmesi ve/veya

volum yüklenmesine böbreklerin yanıt vermesindeki intrinsek defektleri de içeren renin-anjiotensin -aldosteron sistemindeki genetik anormallikler esansiyel hipertansiyon patogenezinde katkıda bulunabilir.(10)

1.3.Hemodinamik

Kan basıncını kardiyak output ve total periferik vasküler direnç oluşturduğu için hemodinamik parametreleri etkileyen herhangi bir anormalliğin hipertansiyona yol açabileceği düşünülmektedir.Genç yetişkinlerde hafif hipertansiyon sıklıkla hiperkinetik dolaşım ile birlikte görülür.Hiperdinamik dolaşım oldukça kompleks bir mekanizmaya sahiptir.Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi (azalmış parasempatik aktivite eşlik edebilir.),sempatik uyarıya veya hücre içi defekte bağlı artmış kalp kontraktilitesi,azalmış venöz kompliyansa bağlı artmış plazma hacmi,hiperkinetik dolaşımının muhtemel nedenleridir(19).Hipertansiyonun süre ve şiddetine bağlı olarak periferik vasküler dirençte de artma izlenebilir.Kardiovasküler sistemin Beta reseptörlere duyarlılığı yaşla birlikte azalır,bu etki esansiyel hipertansiyonu olan kişilerde daha belirgindir.Beta adrenerjik uyarının azalması ve alfa adrenerjik uyarının artması vazokonstrüksiyona yol açacaktır.Arteriyel duvar ve sol ventrikül kalınlaşması gibi yapısal değişikliklerde vazokonstrüksiyona katkıda bulunmaktadır(19).

Hipertansiyonu olan hastalardaki hemodinamik değişiklikler bireyler arasında değişmekte ve muhtemelen birden çok nedene bağlı gibi gözükmektedir.(17)

1.4.Sempatik aktivite ve kardiovasküler duyarlılık

Sınırdan veya hafif hipertansiyonu olan hastalarda plazma norepinefrin ve epinefrin düzeyleri normal sınırlardadır,fakat ortalama değerleri normotansif kişilerden daha yüksektir.Hipertansif kişilerde tuz yüklemeyi takiben normalde azalması gereken plazma norepinefrin düzeyleri artar;ancak bu durum hipertansiyonun nedeni değil sonucu izlenimini vermektedir.Dolaşımdaki

epinefrin düzeylerindeki artış adrenerjik vazokonstrüksiyona yol açmaktadır. Birçok hipertansif fare türünde hipertansiyon gelişimi splanknik ve renal sempatik sinir sistemi aktivite artışı ile birlikte dir. Hipertansiyonu olan hastaların bazılarında kalp ve böbrekte noradrenalin salınımı artmıştır. Bu bulgular artmış sempatik sinir sistemi aktivitesinin hipertansiyon patogenezinin yardımcı olabileceğini göstermektedir, fakat tek başına periferik katekolamin düzeyindeki değişikliklerin hipertansiyon gelişiminden sorumlu olmadığı düşünülmektedir (17).

Sempatik aktivitedeki artış kadar kardiovasküler sistemdeki duyarlılık artışı da önemlidir. Kardiovasküler reaktivite artışı hücre içi serbest Ca^{++} artışına bağlanmak istenmiştir, fakat hücre içi serbest Ca^{++} sempatik hiperaktiviteyi de artırmaktadır. Teorik olarak vazodilatatör madde (prostoglandin, kinin) eksikliği kardiovasküler reaktivite artışına yol açabilir. Baroreseptör fonksiyon bozukluğunun kardiovasküler reaktivite artışına yol açtığına ilişkin veri yoktur. Hipertansiyon oluştuktan sonra meydana gelen yapısal değişikliklerinde kardiovasküler reaktivite artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. (20)

1.5. Renin -Anjiotensin-Aldosteron sistemi

Primer hipertansiyonlu hastaların çoğunluğunda renin-anjiotensin sisteminin aktivitesi normal veya düşüktür. Hastaların sadece %10'unda renin yüksektir; bu hastalar sıklıkla gençtir. Primer hipertansiyonlu hastaların çoğunda anjiotensin II'ye duyarlılık yoktur ve serum anjiotensin II-renin düzeyleri normaldir. Bu sonuçlar, primer hipertansiyon patogenezinde ,anjiotensin II'ye bağlı vazokonstrüksiyonun önemli rol oynamadığını göstermektedir. (21)

1.6. Kalsiyum

Kalp kası ve periferik damar tonusu merkezi ve periferik sinir sistemi aktivitesi, endokrin salgı mekanizması, renal endokrin ve mineral ekskresyon fonksiyonu gibi birçok hayati fonksiyon da Ca^{++} hayati bir rol oynar. Bu nedenle

kalsiyum metabolizmasındaki değişikliklerin kan basıncını etkilemesi beklenir.

Diyetle Ca^{++} alımı arttıkça kan basıncının düştüğü hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. İnsanlarda ise tuz-sıvı fazlalığı ve düşük renini olan hipertansif hastalarda, Ca^{++} alımı ile kan basıncının düştüğü gösterilmiştir. (22)

Kan basıncı ile intrasellüler Ca^{++} arasındaki lineer ilişki olduğuda bilinmektedir. Artmış tuz alımının hücre içi kalsiyum alımını arttırdığıda bilinmektedir.(22)

Kalsiyumun yanı sıra bunu düzenleyen hormonlar (PTH,calsitonin, 1.25.dihidroksivitamin D) ve dolaşımdaki kalsiyumu aktive eden ajanların [kalsitonin gene-related peptide(CGRP),PTH related peptide(PTHrP) ve paratiroid hipertansif faktör(PFH)]'da kan basıncı regülasyonunda rolü olabileceği belirtilmektedir.(14)

1.7. EDLS(Endogenous digital like substance)

Küçük molekül ağırlıklı(<10009),steroid benzeri bir maddedir ve insan plazmasından elde edilebilmiştir.(23).EDLS'nin yapısal ve fonksiyonel olarak Ouabainden ayrılamadığı saptanmıştır.(24,25)EDLS böbreküstü bezinde yüksek seviyede bulunmuştur.(26,27) EDLS Ouabaine duyarlı Na^{+} pompasına bağlanır ve K^{+} 'un hücre içine, Na^{+} un hücre dışına hareketini engeller ,ek olarak kardiyotonik etkisi vardır.(23)

Tuz alımını takiben gelişen plazma hacim artışı EDLS,salınımına yola açar.EDLS,renal Na^{+} geri emilimini iki mekanizma ile azaltarak idrarla Na^{+} atılımına yol açar;

1.Tübüli hücre bazolateral membranında Na^{+} pompalarını inhibe eder.

2.Bazolateral Na^{+} - Ca^{++} değiştiricisi ile hücre Ca^{++} unu yükseltir;böylece Ca^{++} tarafından regüle edilen Na^{++} un lümeninden girişini engeller.(28,29)

Plazma hacim artışı eğilimi devam ettikçe EDLS salınımı artacaktır ve EDLS'nin vazokonstrüktör etkisi ortaya çıkacaktır.Primer hipertansiyonda

plazma EDLS seviyesi ile arter kan basıncı arasında direkt korelasyon olduğu gösterilmiştir. (30,31) Primer hipertansiyon saptanmadan önce plazma EDLS düzeyi artabilir.

1.8. Atrial natriüretik peptid(ANP)

Atrial natriüretik peptid sağ atriyumda yapılır ve güçlü natriüretik ve diüretik etki gösterir.

Primer hipertansiyonu olan bazı hastalarda plazma ANP düzeyi yükselmiştir; bu yükselmenin primer bir olay olmaktan çok yükselmiş olan kan basıncını düşürmeye yönelik bir cevap olduğu düşünülmektedir. ANP, su ve tuz diürezine neden olarak, vasküler düz kas hücrelerini gevşeterek renin-anjiyotensin sistemini inhibe ederek ve sempatik sistemi inhibe ederek kan basıncını düşürücü yönde etki gösterir. (32)

1.9. Prostoglandinler(PG)

Primer hipertansiyonda, PGE_2 , 6-keto F_1 alfa (PGI_2 'nin metaboliti) ve kallikreinin idrarla atılımı azalmıştır. Kan kinin seviyeleri normaldir. PG ve kinin metabolizmasındaki bu değişiklikler ile hipertansiyon arasındaki ilişki açıklığa kavuşmamıştır. Kan basıncının düzenlenmesinden sorumlu dokularda vazodilatatörlere PGI_2 ve PGE_2 ile vazokonstrüktör PG_2 alfa, tromboxan arasındaki bir dengesizliğin, hipertansiyona yol açabileceği şeklinde düşünceler de vardır. (33)

INSULIN DIRENCI

Hipertansiyon,diyabet,obesite ve dislipideminin sıklıkla birarada görülmesi bu dörtlü arasında sıkı bir ilişki olabileceği düşüncesini doğurmuştur.Yapılan çeşitli araştırmalarla bu dörtlünün arasındaki esas bağın insülin direnci ve hiperinsülinemi olduğu sonucuna varılmıştır. (34,35,36)

İlk olarak Avusturyalı diabetologlar tarafından bu durum tanımlanmış ve

- Koroner kalb hastalığı
- Hipertansiyon,hiperlipidemi
- Erişkin diabeti
- Obesite
- Stroke

bu beşliye CHAOS olarak tanımlamışlardır.(37) Daha sonra Reaven 1988 (35), insülin direnci, hiperinsülinemi ,hipertrigliseridemi ,hipertansiyon ve santral obesiteyi kapsayan sendroma "X sendromu" olarak tanımlamış, Kaplan 1989. (38) da yine hipertansiyon,glukoz intoleransı,hipertrigliseridemi, santral obesiteyi kapsayan " Deatly Quartet" terimini ortaya atmışlardır.Her iki terimdede ortak neden insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Onat ve arkadaşları 1992'de(39) yaptıkları taramada bu dört risk faktöründen en az üçünü barındıranların örneklem hastaları içinde erkeklerde %1,kadın lar da %10,sıklığında tespit etmişlerdir.Toplumun %25'inde ,Hipertansiflerin % 53'ünde obeslerin % 60'ında glukoz intoleransı bulunmuştur .(33,35,39,40,41)

Son zamanlarda periferik insülin direncinin hipertansiyona yol açan primer defekt olduğu ileri sürülmektedir(42).Diğer taraftan hipertansiyon ve insülin direncinin ,iyonik defektlerin bir yansıması olabileceği de düşünül- mektedir. (43)

Yaşlı,fazla kilolu,üst obesitesi olan hipertansiflerin çoğunda glikoz intoleransı ve insülin direnci olduğu ,bazı hipertansiflerde de diğerlerinden daha yüksek insülin değerleri tesbit edildiği bildirilmiştir.(33,38)Hipertansiflerde insülin direnci tesbit edilmesi kardiovaskuler risk ve antihipertansif ilaçlarla tedavi açısından önemlidir.

İnsülin direnci,insülinin beklenen fizyolojik etkilerinin azalmasıdır.(10,33)Bu da plazma insülin konsantrasyonu kompensatuvar olarak artar.

TABLO 5:İNSÜLİN DİRENCİNİN MEKANİZMALARI VE NEDENLERİ

Primer hedef hücre defektleri

İnsülin reseptör genlerindeki mutasyonlar

Diğer hedef hücre genlerindeki defektler

İnsülin duyarlılığını etkileyen sekonder faktörler

Dolaşımdaki faktörler

Hiperglisemi

Serbet yağ asitleri

Anti-insülin reseptör antikoları

Kontur-regülatör hormonlar(glukokortikoidler, katekolaminler, glukagon,büyüme hormonu)

Hiperinsülinemi

Sitokinler(TNF)?

Anti-insülin antikoları

Diğerleri(ilaçlar,tiroid hormonu,)

Fizyolojik durumlar

Obesite

Diabetes

Gebelik

Puberte/ilerlemiş yaş

Açlık

Azalmış egzersiz

Diğerleri(Üremi/sepsis/Siroz)

Diğerleri

Azalmış kan akımı(Hedef dokularda)

Subkutan insülin kullanımı(?)(10,33,34,35,36,37,38,39,42)

Ayrıca insüline karşı antikorların gelişmesi ile ,kalsiyum ve cAMP metabolizmasını etkileyen diğer hormonların etkileriyle insülin direnci ve hiperinsülinemi meydana gelir.

İnsülin direncinin klinik önemi

Obesite sıklıkla görülen hiperinsülinemi, bu kişilerde periferik insülin direncinden dolayı öglisemik durumu idame ettirmek için insülin salınımındaki artmayı yansıtır. Hiperinsülinemi üst obesite olan kişilerde daha barizdir. Üst obesite metabolik olarak alt obesiteden daha aktiftir. Yani kalori alımı arttıkça vücudun üst kısmında ve abdomende yağ toplanır. Bu yağ lipolizi artıran adrenerjik agonistler etkisiyle hidrolize olur. Böylece portal dolaşıma daha çok serbest yağ asidi geçer; serbest yağ asitleri karaciğerin insülin ekstraksiyonunu inhibe eder ve insülin periferik dolaşıma geçer. Obeslerde hiperinsülineminin sık görülmesi de esas mekanizmanın bu olduğu ileri sürülmektedir.(38) Zayıflama ile plazma insülin düzeyinde ve kan basıncında azalma olur. Az karbonhidratlı doymamış yağ asidi ihtiva eden diyet, özellikle omega-3 yağ asidinden zengin balık yağı, insülin direncini önlediğinden hiperinsülinemiyi azaltır.(42) Ayrıca egzersiz yapma, kilo verilme bile, hiperinsülinemiyi azaltmada faydalıdır. (38)

İnsülin direnci,ateroskleroz ve ,hiperlipidemi ve yüksek kan basıncının koroner kalb hastalığı için risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen kan basıncı düşürülmesinin koroner kalb hastalığına ait morbitide ve mortaliteyi azaltmaması hipertansiflerdeki mortalitede etkili başka faktörler olabileceği izlenimini vermektedir.(44)Hipertansiflerde sık rastlanılan glikoz intoleransı,hiperinsülinemi,hipertrigliseridemi,düşük HDL koroner arter hastalığı gelişme riskini arttırmaktadır.(45)

Ateroskleroz trombosit,monosit,endotel ve düz kas hücresinin hastalığıdır.Normal arterde endotel bir bariyer gibi rol oynamaktadır.Deneysel çalışmalarda insülinin trombosit aktivitesi üzerine etkili olmadığı büyük

damarların endotel hücrelerinin insülin reseptörleri içermesine rağmen,insülin etkisine dirençli olduğu ayrıca insülinin düz kas hücresinin proliferasyonunu arttırdığı gibi bu hücrelerin media tabakasından intimaya göçtünü de arttırdığı gösterilmiştir.İnsülinin düz kas hücresinin intimaya göçtünün arttırıcı etkisi,insülin tedavisinin süresine bağlıdır. Glikoz konsantrasyonunuda artma insülinin bu etkisini arttırır.(46)

Ayrıca hiperglisemi endotel lezyonuna yol açabileceği diğer nedenlerle oluşmuş lezyonun iyileştirmesini de geciktirir.Yine deneysel çalışmalarda insülinin kolesterol sentezinde majör rol oynayan 3 -hidroksi-m-metil glutaril koenzim A redüktaz enzimi aktivitesini arttırdığı,hücre zarına LDL bağlanmasını stimüle ettiği ,hepatik VLDL trigliserid yapımını arttırdığı gösterilmiştir.(47,48)Bu çalışmalarda insülinin lipid sentezini arttırıcı etkisi yanında arter duvarındaki trigliserid lipaz etkisini inhibe ederek lipidlerin parçalanmalarını azaltıcı etkisi de olduğu tesbit edilmiştir.Hatta insülinin ateroskleroza karşı koronerleri koruyan östrojen etkisini inhibe ettiği bildirilmiştir. (48)

İnsülin direncinin tanınması,kardiovaskuler risk faktörü olan primer hipertansiyon patofizyolojisini çözümede yeni bilgiler sağlamıştır.İnsülin direncinin hipertansiyon ve obesite ile birlikte genetik olarak belirlendiği ,insülin direncine özgü bir gen olmadığı,fakat insülin etkisini kontrol eden gen veya genler topluluğu olduğu ileri sürülmektedir.(49)Hipertansif kişilerde çoğunlukla glikoz intoleransı ve hiperinsülinemi tesbit edilmektedir.Hipertansiyon etiolojisinde insülin direncinin rol oynayabileceğini düşündüren indirekt bulgularda tesbit edilmiştir.Örneğin obes kişilerde hipertansiyonun sık görülmesinin nedeni bu kişilerin hiperinsülinemik oluşları önemli rol oynar.Plazma insülin konsantrasyonunun yükselmesi ile plazma katekolamin konsantrasyonunda da artma olmakta ,bu da kan basıncının yükselmesine yol açabilmektedir(50).

İnsülin direnci ,hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için birçok hayvan deneyleri yapılmıştır.Zavaroni ve arkadaşları (51). fruktozdan zengin diyetle beslenen Spraque-Dowley farelerin de insülin direnci ve hiperinsülineminin geliştiğini,Reaven ve ark.'da(52) fruktozla beslenen bu tip farelerde egzersiz yaptırılanlarda ,sedanter olanalara kıyasla ,insülin direncinin ve hiperinsülineminin daha geç oluştuğunu görmüşlerdir.Ayrıca spontan hipertansif farelerde insülin direnci ,hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi tesbit edilmiştir.(53)

Hipertansiflerde obesiteden ve diyabetten bağımsız olarak insülin direnci sık görülmektedir,dokuya spesifiktir.(54)Ferrarini ve ark.(55) öglisemik klamp tekniği kullanarak obes ve obes olmayan hipertansiflerde insülin direnci olduğunu göstermişlerdir.Özellikle obes ve insülin direncinin diğer metabolik bulgularına sahip(hiperglisemi,hipertrigliseridemi ve düşük HDL) hipertansiflerde insülin direncinin hipertansiyona yol açmış olması daha muhtemel gibi görülmektedir.Nitekim,Krotkewski ve ark.(49) hiperinsülinemik obes hipertansiflerde fizik aktivite ile kiloda herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin ve kan basıncı düzeylerinin düşürülebileceğini göstermişlerdir.

İnsülin Direncinde Hücresel Mekanizma

İnsülin direnci ve hiperinsülineminin kan basıncı düzenlenmesinde nasıl rol oynayabileceği konusuna gelince bu konuda 4 mekanizma ileri sürülmektedir.(56)

1. Sempatik sinir sistemi aktivitesi artması ile ilgilidir.Obeslerde hiperinsülinemiden dolayı aşırı kilo alımı sonucu sempatik sinir sistemi aktivitesi artmasının renal ve kardiovasküler sistem üzerine etki ederek kan basıncını arttırdığı ileri sürülmektedir.(57)DeneySEL bir çalışmada karbonhidrat ve yağla aşırı beslenen farelerde sempatik sinir sistemi aktivitesi artmasıyla kan basıncının yükselmesi obese,hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi kuvvetlendiren bir bulgudur.(58)

2. İnsülin direnci ,hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki diğer bir ilişki de insülinin böbreklerde proksimal tubuluslardan sodyum ve su reabsorbsiyonunu artırması özelliğidir.(59)Böylece dolaşan kan volümü artmaktadır.Su ve sodyum rearbsiyonun artmasının hipertansiyon patogeneğinde önemli rolü olduğu bilinmektedir.Yalnız insülinin bu özelliğinin kronik olarak devam ettiğini gösteren bulgu yoktur.

3. İnsülinin düz adele hipertrofisi yaparak hipertansiyona yol açabilmesidir.İn vitro yapılan bir çalışmada insülinin damar endotel ve düz kas hücrelerinin büyümesi ve çoğalmasını arttırdığı ve kan damarlarında insülin ve insülin benzer büyüme faktörleri için reseptörler olduğu gösterilmiştir.(60)

POMPALAR

Bazı hipertansiflerde hücre seviyesinde iki değerli katyon değişimindeki anormallikler vardır. $Na^+ - H^+$ değişimindeki bozukluktan dolayı hücre içi serbest Ca^{+2} düzeyi artar(61) .Hücre içindeki serbest Ca^{+2} ile c AMP düzeyleri arasındaki dinamik balans düz kas hücreesindeki vazokonstruksiyonu belirler .İnsülin salınımında bu dinamik balansla bağlıdır.Hücre seviyesinde K^+ giriş çıkışı da hücre içindeki kalsiyum ve diğer iyonları etkiler.İnsülin direkt olarak ATPase'ı etkileyerek hücrede potasyum tutulmasını artırır.(62)Böylece potasyumun hücreye giriş çıkışındaki anormallikler teorik olarak insülin direnci ve hipertansiyonla ilişkili olabilir.Katekolaminler de direkt olarak ATPase'ı etkileyerek hücrede potasyum dağılımını etkiler.Beta stimülasyonu ile hücreye potasyum girişini artırır.(63)

Na-K ATPase ve Ca-Mg ATPase pompalarına etkili faktörler

1. Katekolaminler
2. İnsülin
3. Çinko
4. Renin-Angiotensin-Aldosteron sistemi
5. Süperoksit dismutaz enzimi
6. Potasyum (14,55,61,62,64)

Pompalar veya ortak taşıma gibi hücre membranı transport sistemleri içindeki spesifik moleküller defektler ,hipertansif kişilerde tanımlanmıştır.Na pasif girişinde artma Na/Li değişiminde maximal oranda artma ,ve hücre içi Na'un Na-K pompasına olan affinitesinde azalmayıda içeren Na tutulmasındaki çeşitli anormallikler ,hipertansif kişilerin eritrositlerinde bulunmuştur.Na'un hücre sel tutulumundaki bu değişikliklerin önemli sonucu hücre içi Na konsantrasyonunda artma ,bunun sonucu hücre içi serbest Ca konsantrasyonundaki artıştır.Kan basıncı ve trombosit Ca⁺⁺arasındaopizatif ilişki por edilmiştir. (10,14) . Esansiyel hipertansiyonu olanların kan hücrelerinde gözlenen membran defektleri,hipertansiyon patogenezi,volum homeostazisi ve vaskuler tonusu idame etmesini sağlayan renal tübül hüceleri ,sempatik nöronlar ve vaskuler düz kas hücrelerigibi diğer hücre tipleride tutulmuştur.Böylece insan hipertansiyonlarında tanımlanan membran Na⁺ ve Ca⁺⁺ tutulumunda ki anormallikler sistemik hipertansiyona yol açan dolaşımdaki değişiklikler olarak tarif edilmiştir.Bu anormalliklerden sorumlu genleri tanımlamak için ilave çalışmalara gerek vardır. (10)

Çinko

Önemli bir yaşamsal besin maddesi durumunda olan çinko, eritrositlerde başta karbonik anhidraz olmak üzere süperoksit dismutaz gibi 90'dan fazla enzimin yapısı ve işlevinde önemli bir metaldir. (65) Hipertansiyonda idrarla çinko atılımının değişebileceği ve plazma çinko değerlerinin etkilenebileceği

yazılmıştır. (66).Hipertansiyonun oluşumunda rol oynayan serbest oksijen radikallerinin ve membran pompa aktivitelerinin regülasyonunda önemli olduğu bildirilmiştir. Bu şekilde hücre içi kalsiyumun artışından sorumlu olabilir.Hücre içi kalsiyum artışının hipertansiyon ile direkt ilişkili olduğu bilinmektedir. Çinko, aynı zamanda hem insülinin salınması ve hem de insülinin işlevi için gerekli olan bir metaldir. (10) Bu yüzden insülin direnci ve pompa aktiviteleri araştırılırken çinkonun rolü hatırlanmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların Seçimi:

Araştırmamıza 10.01.1994 ile 30.05.1994 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran erkeklerden 20 primer hipertansiyonu olan hasta ve, 20 sağlıklı olan kişiler kontrol grubu olarak seçilmişlerdir. Hasta ve kontrol grubunun yaş (40-60 arası), vücut kitle indeksi(BMI) Dünya Sağlık Örgütü'nce tavsiye edildiği şekilde ölçüldü (67). Ağırlık / boy² formülüne göre Kg / m² cinsinden hesaplanarak BMI'ı 27 kg/m² 'nin üzerinde olanlar çalışmaya alınmadı. Hasta ve kontrol olgularının arteriyel kan basınçları detayları kayanкта belirtildiği gibi ölçüldü. (68) Çalışmaya alınan hipertansifler yaş ve sekse bağlı değişiklikleri kontrol etmek için hastalar ve kontroller kliniğe yatırılarak anamnez, fizik muayene laboratuvar ve radyolojik tetkikleri yapıldı.

Tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı klasik yöntemlerle; tam idrar, açlık kan şekeri(AKŞ), kan üre azotu(BUN), kreatinin, kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, alkelen fosfatez, ürik asid ,Alanin amino transferez(ALT),Aspartat aminotransferaz(AST), total protein, albumin, elektrolitler değerleri Beckman Synchron CX5 1990 model otoanalizör ile ölçüldü. (69,70) Elektrokardiografi, Teleradiografisi ve Batın Ultrasonografi sonuçları değerlendirildi.

Çalışmadan dışlama kriterleri

Hastalar ve kontrol grubunda ileri yaşta olanlar (>60), kadınlar, obesler, puberte çağında olanlar, insülin kullananlar, siroz, üremi , gibi kronik hastalığı olanlar, sigara kullananlar , ailede diabet anamnezi olanlar, lipid ve karbonhidrat metabolizmasını bozacak herhangi bir ilaç alanlar, özellikle hasta grubunda daha önce antihipertansif tedavi alanlar, çalışma grubuna alınmadılar.

YÖNTEM:

Oral glukoz tolerans testi (OGGT)

Olgular ve kontroller 2'inci gün bir gecelik açlıktan sonra oral glukoz tolerans testi uygulandı. Sabah 08°e 75 gr oral glukoz verilimin den sonra 0-30-60-120 dakikalarda glukoz ve insülin için kan örnekleri alındı. Plazma glukoz ölçümü Enzimatik heksokinaz methodu ile ölçüldü. (71)

Plazma insülin tayinleri

Plazma insülini DSL marka kit ile LKB Wallac 12-75 mini Gamma- Gamma -Counter ile -20°C dondurulan serum örneklerinden Radioimmunoassay ile ölçüldü.

Somatostatin infüzyonu ile insülin supresyon testi

Olgulara 3'üncü günde glukoz kullanımında insülin yeteneğini ölçmek üzere modifiye insülin supresyon testi uygulandı (72). Bir gecelik açlıktan sonra somatostatin 350 Ugr/sa, İnsülin (25mU/m²) ve glukoz(6mg/kg.dakika) hızında devamlı infüzyon ile verildi. Venöz kan örnekleri % 0,9 NaCl düşük infüzyonu ile karşı ante-cubital venden alındı. Glukoz ve insülin için kan örnekleri 0-60-120-150-160-170-180 dakikalarda alındı. Bu yaklaşımla somatostatin ile endojen insülin sekresyonu inhibe edilirken, eksojen insülin ve glukoz devamlı infüzyon ile verilirken sabit insüline glukoz yanıtı ölçüldü. Alınan kan örneklerinden son 5 değerin ortalaması alınarak sabit düzeyde plazma glukoz(steady state plazma glukoz, SSPG) ve sabit düzey plazma insülini(steady state plazma insülin, SSPI) değerleri bulundu.

Na-K ATPase ve Ca-Mg ATPase tayini

Olgular ve kontroller gruplarının Na⁺/K⁺ ATPase ve Ca⁺⁺/Mg⁺ATPase değerleri için heparinli kan örnekleri sabah saat 9.30-10.30 arasında alındı.

Eritrosit zarının hazırlanmasında Boutler ve arkadaşlarının geliştirdikleri

yöntem kullanılmıştır.(73)Yöntem eritrositlerin izotonik ortamda yıkanarak osmotik şok aracılığıyla hemoliz edildikten sonra yüksek hızda santrifüj edilerek hemoglobinden arındırılması ilkesine dayanmaktadır.

5ml'lik enjektör 2 ml işaretli kısmına kadar selülöz(Sigmacell type 50) ile doldurulduktan sonra ,5ml %0,9 NaCl ile ıslatıldı.Heparin içine alınmış kandan 1ml kolona konmuş ve üzerine 5 ml %0.9 NaCL ilave edildi.Selülöz kolonuna tatbik edilen örnek buzda soğutulmuş %0.9 NaCL ile yıkandıktan sonra toplanan elüat %0.9 NaCL ile 10ml'ye tamamlandı.Bu şekilde elde edilen eritrosit pelleti 10 ml %0.9 NaCL içerisinde suspansiyon haline getirildikten sonra 1000xg'de 15 dakika santrifüj edilmiştir.Bu yıkama işlemi 3 defa tekrar edilmiştir.Son yıkama işleminden sonra eritrosit pelleti bir hacim %0.9 NaCL ile karıştırılarak suspansiyon haline getirildi..Hazırlanan eritrosit suspansiyonundan 0,2ml alınıp üzerine 1,8ml stabilize edici çözelti ilave edilmiştir.Bu şekilde zar hazırlanmasında kullanılacak%50'lik eritrosit suspansiyonu elde edildi.

Eritrosit zarı hazırlanması için %50'lik eritrosit suspansiyonu kullanılmıştır.2ml eritrosit suspansiyonu 50ml'lik plastik santrifüj tüplerine konduktan sonra 35 ml buz içinde soğutulmuş 0,01 M TRİS HCL pH=7,4(0,1 mM EGTA) tamponu ile karıştırıldı,ancak tamponun ilk 5 ml yavaş yavaş ve karıştırılarak ilave edilmiştir.Diğer tampon porsiyonu ise birden ilave edilmiştir.Tüpler 5 dakika buz içerisinde bekletildikten sonra 30.000 xg 'de 20 dakika santrifüj edildi.Süzüntü aspire edildikten sonra zar pelleti 35 ml 0,01 M TRİS HCL pH=7,4(0,1 mM EGTA) ile suspansiyon haline getirildikten sonra tekrar 30.000 xg 20 dakika santrifüj edilmiştir.Bu işlem en az 3 defa tekrar edildi.İşlemlerden sonra elde edilen beyaz eritrosit zarı 2 ml tampon içerisinde (0,01 M TRİS HCL pH=7,4(0,1 mM EGTA)) suspansiyon haline getirildikten sonra ATPaz enzim tayininde kullanılmıştır.

Adenozin trifosfat aktivitesi inkübasyon sırasında ortama eklenen 3 mM

disodyum ATP varlığında her mg protein için 1 saatte açığa çıkan inorganik fosfatın ölçülmesi prensipine dayanmaktadır. İnkubasyon ortamına eklenen ATP'den açığa çıkan inorganik fosfat ölçümü Atkinson tarafından önerilen yöntemle göre yapılmıştı.(74) Yöntem, ATP'den ayrılan inorganik fosfatın Cirrasol ALN-WF(Lubrol) ve fosfomolibtat ile kompleks kurması ile kompleks kurması ilkesine dayanmaktadır. Buzda bekletilen ve içeriği 2,5ml olan tüplere 5 ml Cirrasol-asit molibdik ayırıcı eklenir ve 10 dakika bekletildikten sonra hazırlanan ayıraç körüne karşı 390nm'de absorban değerleri alındı. Standart eğri için her ml'sinde 0,2-1,2 u mol KH_2PO_4 içeren ortofosfat standartları hazırlanır ve örneğin inorganik fosfat içeriği bu değerleri 390nm dalga boyundaki absorbanları ile çizilen kalibrasyon grafiğinden değerlendirildi.

Adenosin 5'-trifosfataz enzim sistemi tayininde kullanılan inkubasyon ortamı Reading ve İsbir tarafından önerilen koşullara dayanılarak hazırlanmıştır(75). İnkubasyon karışımını içeren örnek ve çözeltiler 37°C 'de 30 dakika inkube edilmiştir. ATPaz aktivitesi 3 değişik şekilde ölçüldü.

1. Sodyum-potasyum tarafından uyarılan ve aktivasyon için magnezyuma gereksinim duyan adenosin trifosfataz aktivitesi ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{+2}$ ATPaz)

2. Kalsiyum tarafından uyarılan ve magnezyuma gereksinim duyan adenosin trifosfataz aktivitesi ($\text{Ca}^{+2} / \text{Mg}^{+2}$ ATPaz)

3. Yalnız magnezyum tarafından uyarılan adenosin trifosfataz aktivitesi ($/\text{Mg}^{+2}$ ATPaz)

Protein ölçümü örneklerin içerdiği total miktarlar Lowry ve arkadaşlarının geliştirdikleri yöntemle göre saptanmıştır.(76) 0,3ml örnek üzerinde A çözeltisinden 3ml eklenir ve bu tüpler 15 dakika oda ısısında bekletilir. 0,3ml arık su kullanılarak aynı işlem kör tüpü içinde uygulanır. Karışıma 0,3ml çözelti B çözeltisinden eklenir ve absorban değerleri 30 dakika sonra 750nm dalga boyunda okunur. Örneklerin içerdiği protein miktarları standart çözeltilerin gösterdikleri absorban değerleri ile karşılaştırılarak

saptanır. Standart eğri çizimi için 5ml içerisinde 125mgr albümin içeren çözeltide 0,1-0,5ml fraksiyonlar alınarak 5ml'ye tamamlanır. Bu standartlardan alınan her 0,5ml çözeltiye yukarıdaki işlemler uygulanarak standart eğri çizilmiştir. ATPaz enzim sistemine ait sonuçlar mmol Pi/saat/mgr protein olarak ifade edilmiştir. (75)

Plazma çinko analizi:

Plazma çinko analizi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya A.B.D.'ca yapıldı. Plazma çinkosu demineralize tüplere (vacutainer) alınan plazma örneklerinde ,atomik absorpsiyon spektrofotometrik yöntem ile ve Perkin-Elmer 1680 cihazı kullanılarak ölçüldü. Atomik absorpsiyon spektrofotometri için standart bir eğri elde etmek üzere çinko asetat solusyonu (BDH, Chemical, Ltd, England) kullanıldı. (77,78,79)

Hiperinsülinemi kriteri

Hipertansif hastalar OGTT'de aldıkları plazma ve insülin ve glukoz değerlerine göre açlık ve 120 dakikadaki İnsülin /glukoz oranı, 0,3 ve 1.0 uUI/mg olanlar hiperinsülinemik ,bu değerler altında kalanlar normo-insülinemik olarak sınıflandırıldı. (80)

İstatistik Analiz

Hipertansiyonlu olgular ile kontrollerin OGTT'ne plazma glukoz ve insülin değerleri ile ***çok yönlü varyans analizi*** ,SSPG ve SSPI değerleri ve Na^+/K^+ ATPase ve Ca^{++}/Mg^+ ATPase değerleri için ise ***Mann-Whitney U testi*** uygulandı. Normoinsülinemik ,hiperinsülinemik ve normal grupların OGTT'ne plazma insülin ve glukoz yanıtları için ise çok yönlü varyans analizi, SSPG ve SSP değerleri ile Na^+/K^+ ATPase ve Ca^{++}/Mg^+ ATPase değerleri için ise ***Kruskall-Wallis*** tipi varyans analizi uygulandı. Hipertansif olguların plazma Zn'su ile plazma insülin/glukoz oranları, SSPG, Na^+/K^+ ATPase ve Ca^{++}/Mg^+ ATPase değerlerinin karşılaştırılması için ***Regresyon analizi*** uygulanmıştır. (81)

4.BULGULAR

Çalışma kapsamına aldığımız 20 hipertansif ve 20 kişilik kontrol grubunun yaş,vücut kitle indexi(BMI) ve ortalama kan basınçları TABLO 6'de gösterilmiştir.

TABLO 6:Grupların yaş,BMI ve kan basıncı ortalamaları

GRUPLAR	YAŞ (Yıl)	BMI (kg/m ²)	Ortalama kan basınçları(mm Hg)	
			Sistolik	Diastolik
Kontrol (Ortalama±SS*)	49±6,2	23,8±1,7	126,2±9,8	72,5±6,3
Hipertansif (Ortalama±SS*)	47,6±6,5	24,7±1,7	156±9,9	100,7±7,1

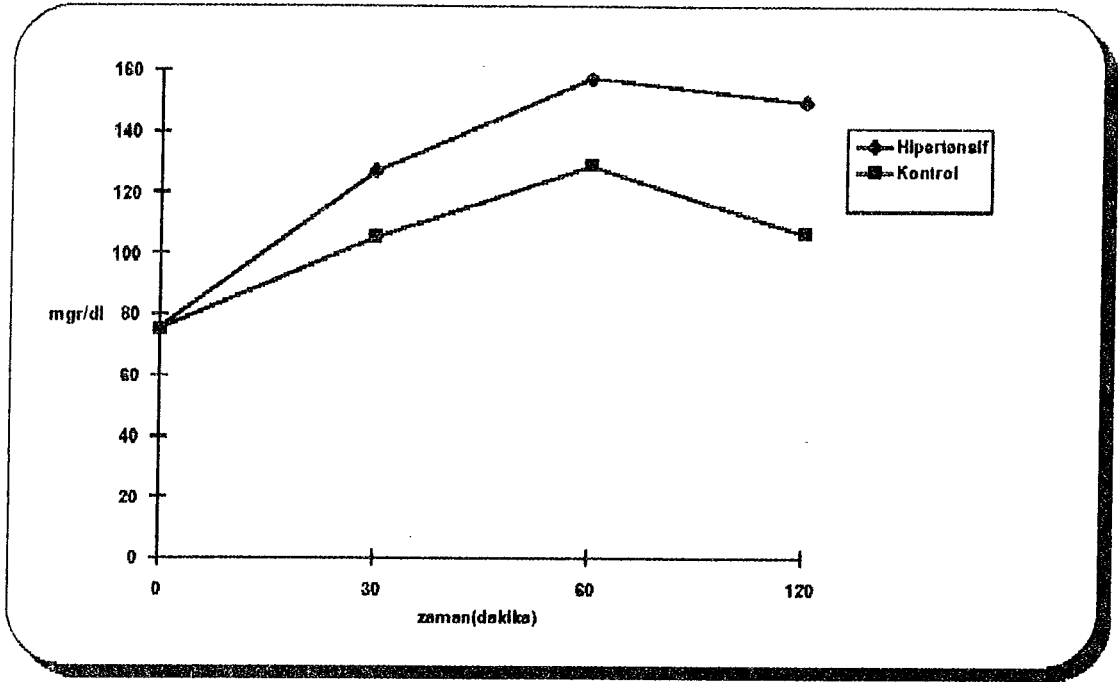
*SS=Standart sapma

Kontrol grubunun yaş ortalaması 49±6,2 yıl,vücut kitle indexi 23,8±1,7kg/m²,ve ortalama sistolik kan basıncı 126,2±9,8 mm Hg,ortalama diastolik kan basıncı 72,5±6,3 mm Hg idi.Hipertansif grubun yaş ortalaması 47,6±6,5 Yıl vücut kitle indexi 24,7±1,7Kg/m²,ortalama sistolik kan basıncı 156±9,9 mm Hg,ortalama diastolik kan basıncı 100,7±7,1 mm Hg idi.

Hasta ve kontrol grubunun OGTT'de plazma glukoz değerleri TABLO 7 'de ve ŞEKİL 2'de gösterilmiştir

TABLO 7:Grupların OGTT'de ortalama plazma glukoz değerleri

GRUPLAR	OGTT'de plazma glukoz yanıtları(mg/dl±SS)			
	0 dakika	30 dakika	60 dakika	120 dakika
Kontrol	75,1±11,9	105,3±19,4	128,9±10,2	106,6±16,3
Hipertansif	75,5±11,7	127,1±37,9	157,5±25,1	149,8±30,7



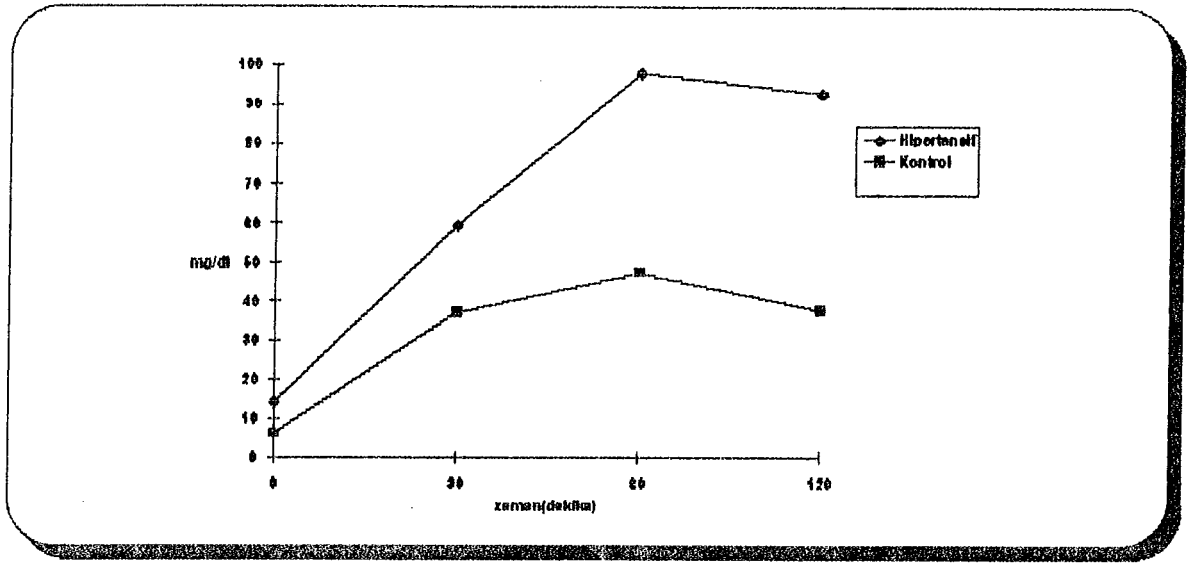
ŞEKİL 2:Hipertansif ve kontrollerin OGTT'de plazma glukoz yanıtları.

Her iki grubun OGTT'de plazma glukoz yanıtları incelendiğinde hipertansif olgularda plazma glukoz yanıtının anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. ($p < 0.05$).

Hipertansif ve kontrol gruplarının OGTT'de plazma insülin yanıtları TABLO 8 ve ŞEKİL 3'de gösterilmiştir.

TABLO 8:Grupların OGTT'de plazma insülin yanıtları

GRUPLAR	OGTT'ne ortalama plazma insülin yanıtları(μ IU/ml \pm SS)			
	0 dakika	30 dakika	60 dakika	120 dakika
Kontrol	6,1 \pm 1,4	37,1 \pm 7,2	47,3 \pm 9,3	37,7 \pm 6,3
Hipertansif	14,1 \pm 10,3	59,3 \pm 27,5	98 \pm 50,7	92,8 \pm 60,2



ŞEKİL 3:Hipertansif ve normallerin OGTT'de plazma insülin yanıtları.

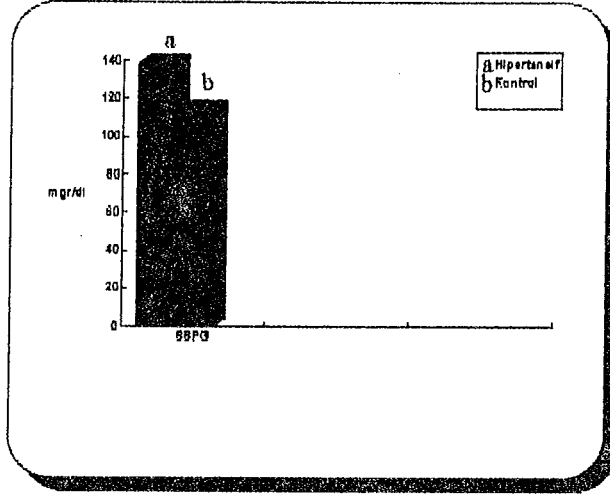
Her iki grubun OGTT'de plazma insülin yanıtları değerlendirildiğinde hipertansif grupta anlamlı şekilde yüksek olduğu sonucuna varıldı.($p<0.05$)

Hipertansif ve kontrol grubunun SSPG ve SSPI değerleri ile Na/K ATPase ve Ca/Mg ATPase ortalama değerleri TABLO 9'da ve Şekil 4,5 ve 6 'de gösterilmiştir.

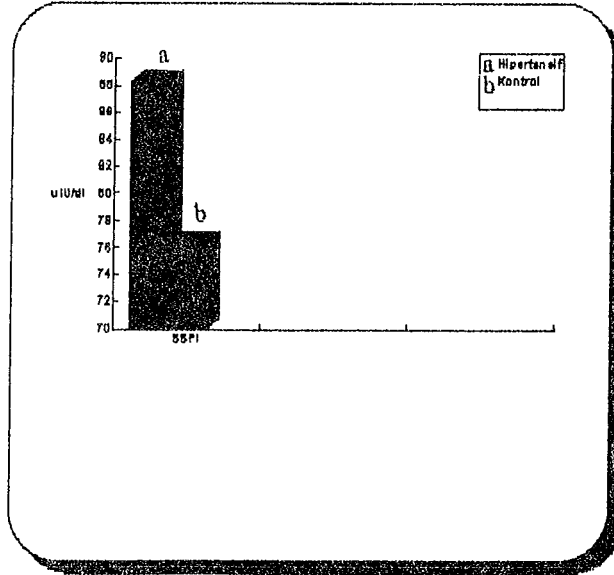
TABLO 9:Hipertansif ve kontrol grubunun SSPG ve SSPI değerleri ile Na/K ATPase ve Ca/Mg ATPase ortalama değerleri

GRUPLAR	SSPG (mg/dl±SS)	SSPI (μ IU/ml±SS)	Na/K ATPase nmol Pi/mg protein/h ⁻¹ ±SS	Ca/MgATPase nmol Pi/mg protein/h ⁻¹ ±SS
Kontrol	93,8±14,7	76,5±32,6	542,9±28,4	516,9±28,2
Hipertansif	138±48,7	88,3±40,6	409,4±102,2	461,1±75,3

Her iki grubun SSPG değerleri karşılaştırıldığında hipertansif olgularda önemli derecede yüksek bulundu. ($z = \pm 3,57, p < 0.01$). SSPI değerleri arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. ($z = 0,90, p > 0.01$)

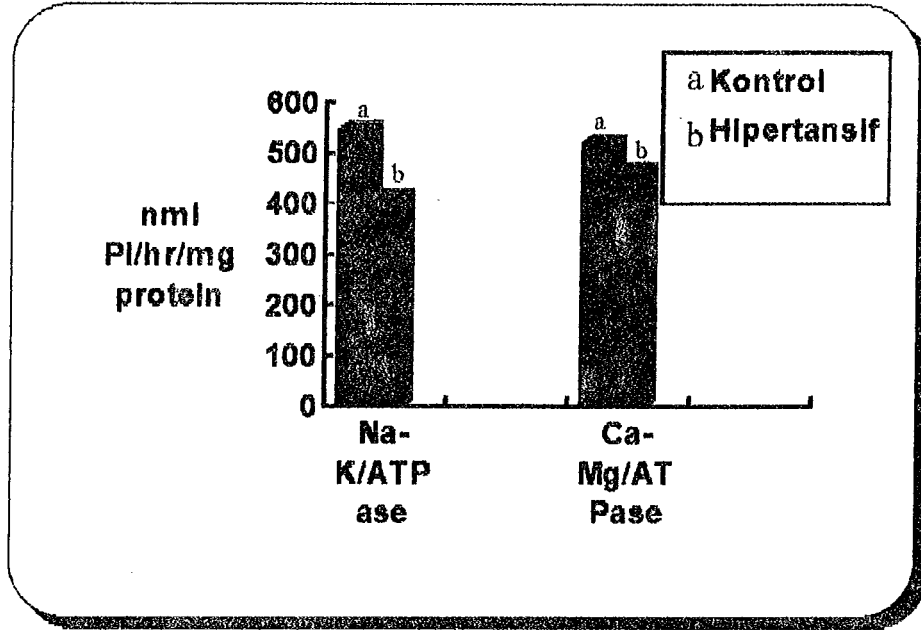


ŞEKİL 4: Hipertansif ve kontrol grubunun SSPG değerleri



ŞEKİL 5: Hipertansif ve kontrol grubunun SSPI değerleri

Hipertansif ve kontrol grubunun $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase ve $\text{Ca}^{++}\text{-Mg}^{++}$ ATPase değerleri, hipertansif grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur. ($z = \pm 4,43$, $p < 0,01$; $z = \pm 2,77$, $p < 0,01$)



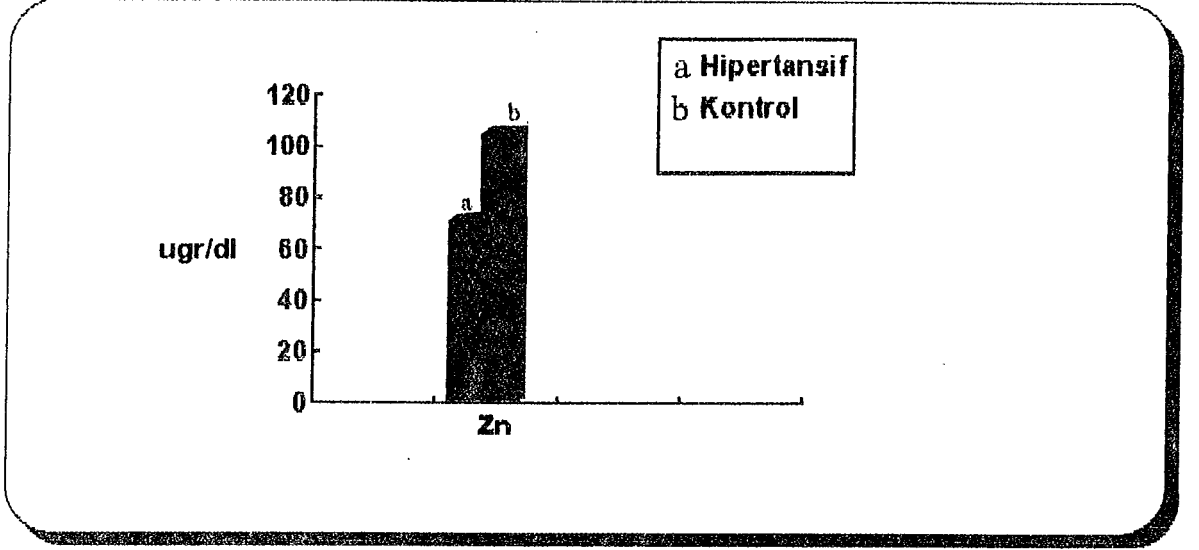
ŞEKİL 6: Hipertansif ve kontrol grubunun $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase ve $\text{Ca}^{++}\text{-Mg}^{++}$ ATPase ortalama değerleri

TABLO 10: Hipertansif ve kontrol olguları Plazma Zn düzeyleri

Gruplar	Plazma Zn düzeyleri(ugr/dl)
Hipertansif(ortalama \pm SS)	70,8 \pm 12,5
Kontrol(ortalama \pm SS)	104,5 \pm 24,5

SS . Standard sapma

Hipertansif olguların plazma çinko düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulundu. ($z = \pm 4,34$, $p < 0,05$).

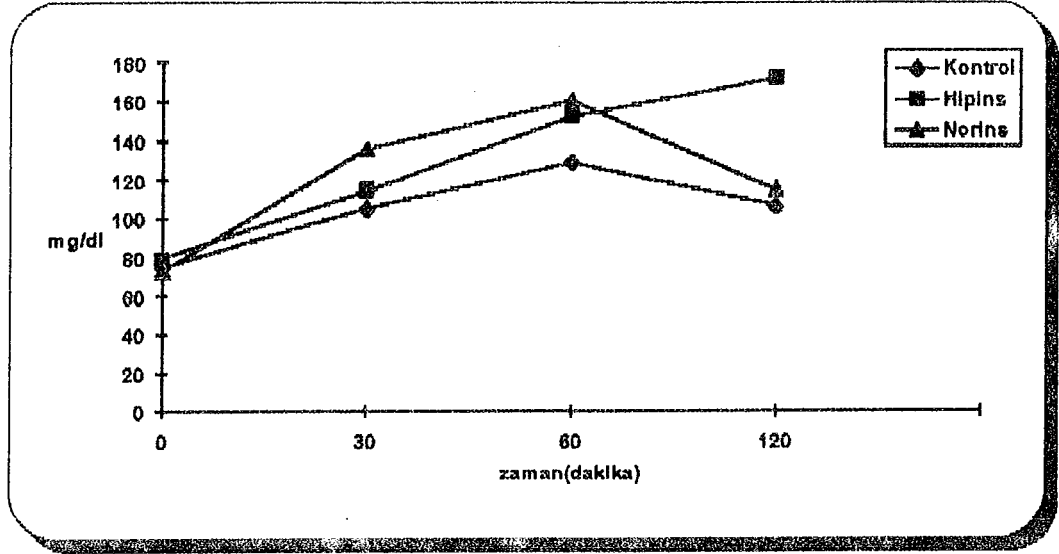


ŞEKİL 7:Hipertansif ve kontrol olguların Plazma Zn düzeyleri

Normoinsülinemik(Norins),Hiperinsülinemik(Hipins) ve kontrol olgularının OGTT'de ortalama plazma glukoz yanıtları TABLO 11 'de ve şekil8 'de gösterilmiştir.

TABLO 11:Normoinsülinemik ,Hiperinsülinemik ve kontrol olgularının OGTT'de ortalama plazma glukoz yanıtları

GRUPLAR	OGTT'ne ortalama plazma glukoz yanıtları(mgr/dl±SS)			
	0	30	60	120
Kontrol	75,1±11,9	105,3±19,4	128,9±10,2	106,6±16,3
Hipins	79,5±8,8	114,3±40,6	152,5±25,4	172±27,8
Norins	72,8±13	135,6±35,2	160,8±25,5	115±32,7

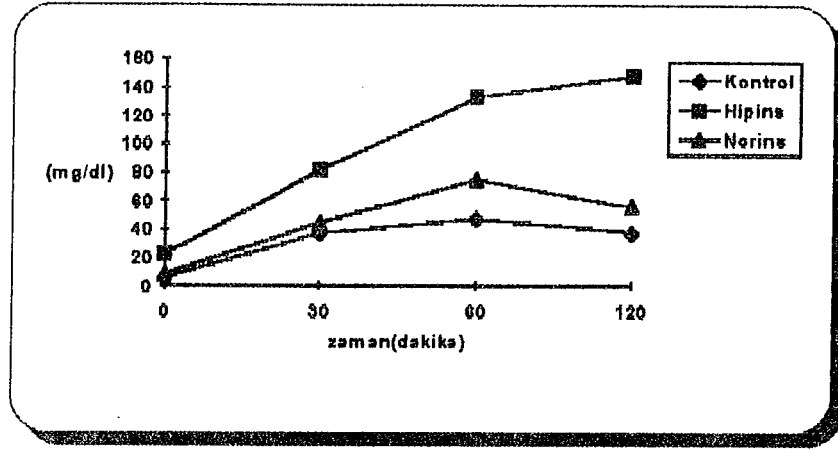


ŞEKİL 8: Normoinsülinemik, hiperinsülinemik ve kontrol olgularının OGTT'de ortalama plazma glukoz yanıtları

30 dakikada normoinsülinemik grupta kontrol grubuna göre daha yüksek plazma glukoz yanıtları alınırken, 60 ve 120 dakikalarda hiperinsülinemik grupta daha yüksek olmak üzere hipertansif olgularda kontrollere göre yüksek plazma glukoz yanıtları elde edildi. ($p < 0.05$).

TABLO 12: Normoinsülinemik, Hiperinsülinemik ve kontrol olgularının OGTT'de ortalama plazma insülin yanıtları

GRUPLAR	OGTT'ne ortalama plazma insülin yanıtları (uIU/ml ± SS)			
	0	30	60	120
Kontrol	6,1 ± 1,4	37,1 ± 7,2	47,3 ± 9,3	37,7 ± 6,3
Hipins	22,3 ± 10,6	81 ± 13,2	133,3 ± 34	147,9 ± 56,7
Norins	8,7 ± 5,5	44,9 ± 25	74,6 ± 46,9	56 ± 23,3

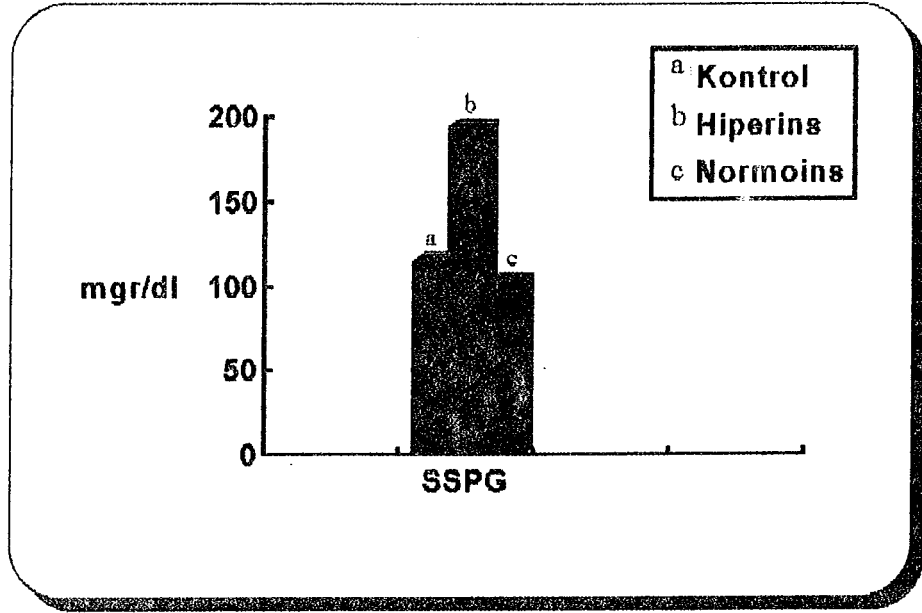


ŞEKİL 8: Normoinsülinemik, Hiperinsülinemik ve kontrol olgularının OGTT'de ortalama plazma insülin yanıtları

Plazma insülin yanıtları ise 60. ve 120. dakikalarda hiperinsülinemik grupta daha yüksek olmak üzere hipertansif olgularda kontrollere göre yüksek plazma insülin yanıtları alındı. ($p < 0.05$).

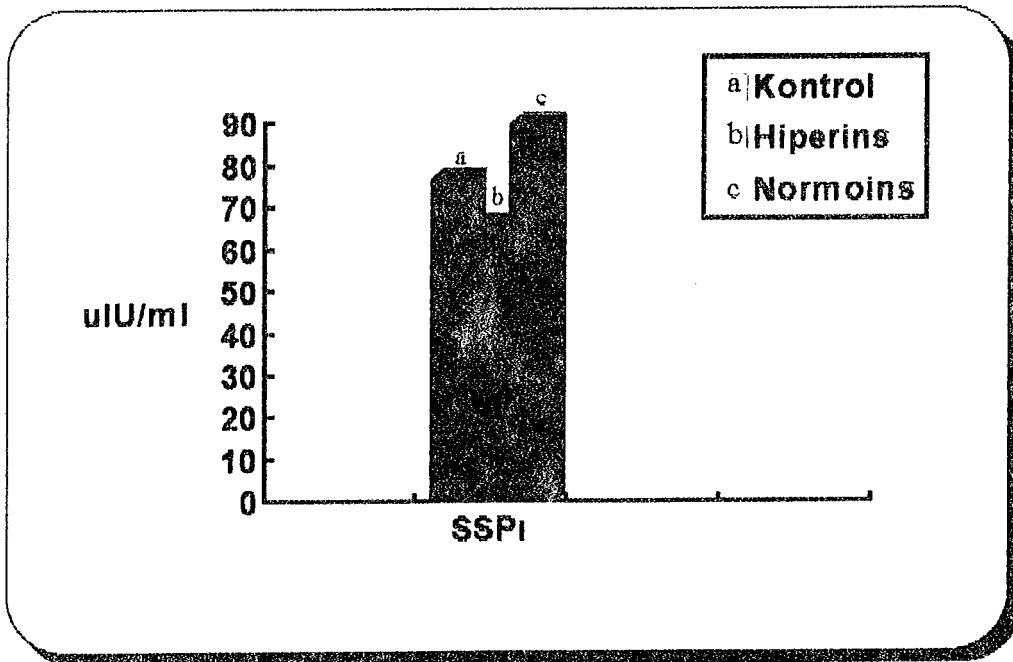
TABLO 12: Normoinsülinemik, Hiperinsülinemik ve kontrol olgularının ortalama SSPG, SSPI, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase ve $\text{Ca}^{++} - \text{Mg}^{++}$ ATPase değerleri

GRUPLAR	SSPG (mg/dl±SS)	SSPI ($\mu\text{IU}/\text{ml} \pm \text{SS}$)	Na/K ATPase nmol Pi/mg protein/h ⁻¹ ±SS	Ca/MgATPase nmol Pi/mg protein/h ⁻¹ ±SS
Kontrol	93,8±14,7	76,5±32,6	542,9±28,4	516,9±28,2
Hipins	192,5±18,2	65,8±33,9	350,6±89,3	402,5±82
Norins	101,6±17	89,4±39,6	448,5±93,8	500,1±36,8



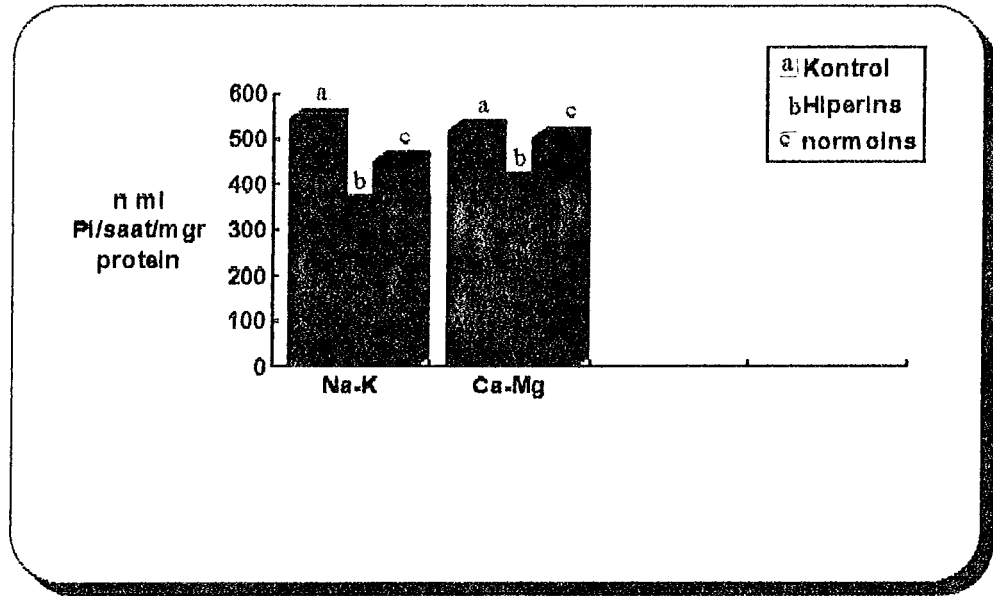
ŞEKİL 9: Normoinsülinemik, Hiperinsülinemik ve kontrol olgularının ortalama SSPG, değerleri

SSPG değerleri, hiperinsülinemik grupta daha fazla olmak üzere, hipertansiflerde kontrollere göre önemli derecede yüksekti. (KW=13,7, $p < 0,05$)



ŞEKİL 9: Normoinsülinemik, Hiperinsülinemik ve kontrol olgularının ortalama SSPI değerleri

Yine aynı şekilde SSPI değerleri bakımından 3 grup arasında fark bulunamadı. (KW=1,21, p>0.05)

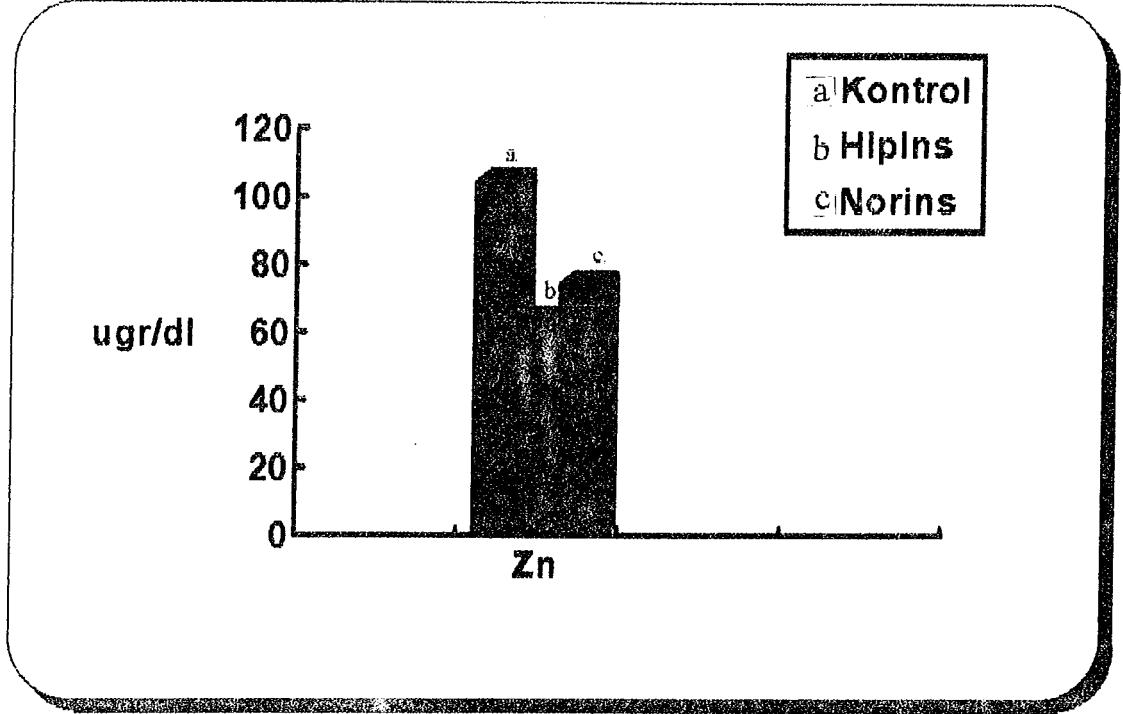


ŞEKİL 10: Normoinsülinemik, Hiperinsülinemik ve kontrol olgularının ortalama $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase ve $\text{Ca}^{++} - \text{Mg}^{++}$ ATPase değerleri

Her iki pompa aktivitesi bakımından hiperinsülinemik grupta daha düşük olmak üzere, hipertansif olgularda daha düşük bulunmuştur. (KW=21,71, p<0,05, KW=11,9, p<0,05).

TABLO 13: Normoinsülinemik, Hiperinsülinemik ve kontrol olgularının ortalama plazma Zn değerleri

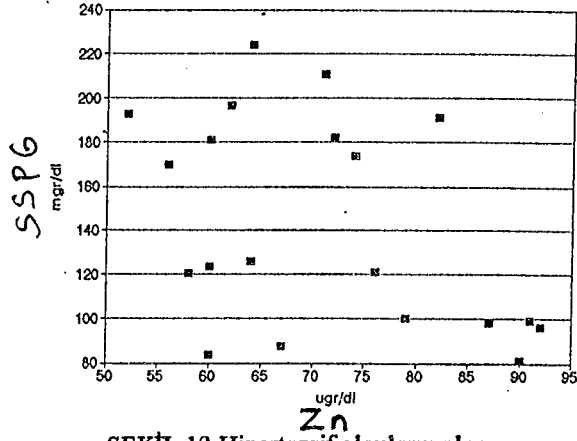
Gruplar	Plazma Zn düzeyleri (ugr/dl)
Kontrol (ortalama±SS)	104,5±24,5
Hiperins (ortalama±SS)	65,12±9,93
Norins (ortalama±SS)	74,66±13,01



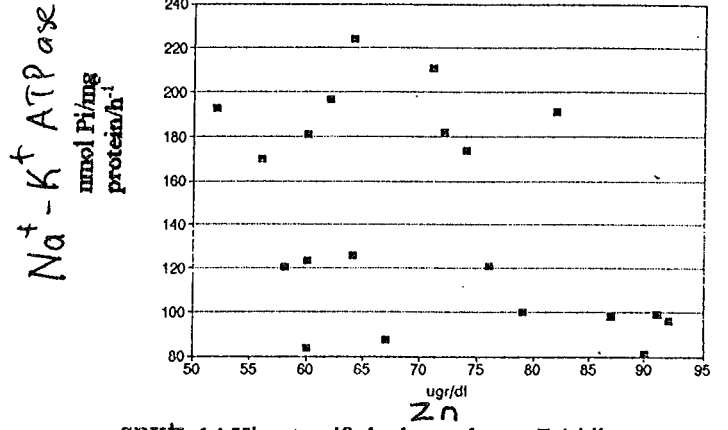
ŞEKİL 12: Normoinsülinemik, Hiperinsülinemik ve kontrol olgularının ortalama plazma Zn değerleri

3 grubun plazma Zn düzeyleri ($KW=19,7, p<0,05$) değerlendirilmesi sonucunda hiperinsülinemik grupta daha düşük olmak üzere hipertansif olgularda kontrollere göre düşük bulunmuştur.

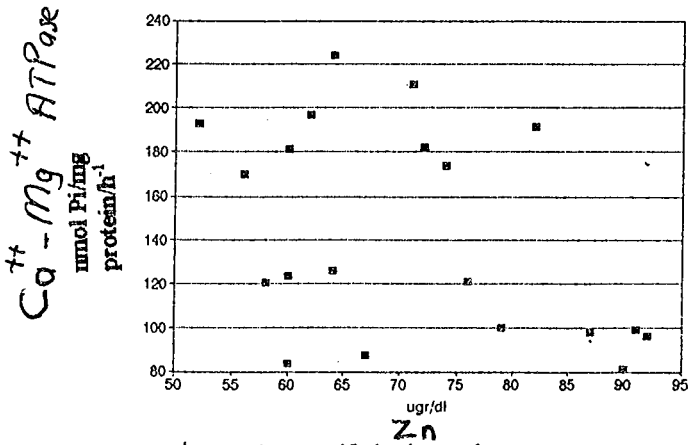
Hipertansif olguların plazma Zn 'su ile OGTT'de 120 dakikada aldıkları plazma insülin/glukoz oranları ile SSPG ve Na^+-K^+ ATPase ve $Ca^{++}-Mg^{++}$ ATPase değerleri arasında REGRESYON analizi yapılmış olup Plazma Zn -SSPG ($F=3,39, p>0,05$), Plazma Zn- Na^+-K^+ ATPase ($F=1,06, p>0,05$) ve Plazma Zn- $Ca^{++}-Mg^{++}$ ATPase ($F=4,08, p>0,05$) bulunmuş olup bunlar arasında doğrusal bir ilişki bulunamazken plazma Zn ile plazma insülin/glukoz oranları arasında ($F=4,69, p<0,05$) değerleri bulunup, bu ikisi arasında doğrusal ilişki olduğu sonucuna vardık. Şekil 13, 14, 15, 16'da grafik olarak bu ilişkiler gösterilmiştir.



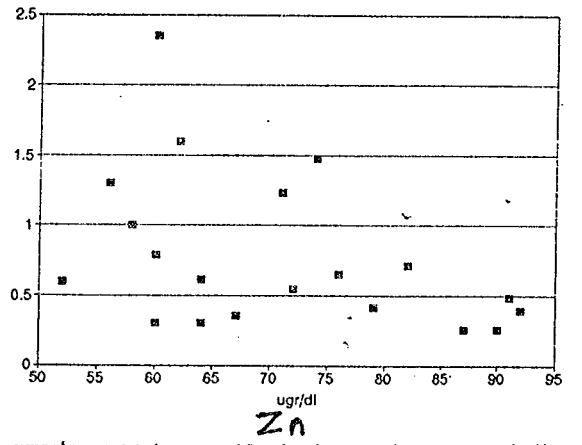
ŞEKİL 13. Hipertansif olguların plazma Zn'si ile SSPG değerlerinin karşılaştırılması.



ŞEKİL 14. Hipertansif olguların plazma Zn'si ile Na⁺-K⁺ ATPase değerlerinin karşılaştırılması.



ŞEKİL 15 Hipertansif olguların plazma Zn'si ile Ca⁺⁺-Mg⁺⁺ ATPase değerlerinin karşılaştırılması.



ŞEKİL 16. Hipertansif olguların plazma Zn'si ile OGTT'de 120 dakikada aldıkları plazma insülin/glukoz oranlarının karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Bugüne kadar primer hipertansiyonlu olgularda hiperinsülinemi olabileceğini bildiren çeşitli yazılar yayınlanmıştır. (18,36,38,40,43,45,55,72 ,82,83) Ancak bu olgularda hücresele düzeyde hiperinsülineminin ve insülin direncinin mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Hipertansiyonda hiperinsülineminin varlığı primer olay mıdır, yoksa birtakım hücresele faaliyetlerin sonucunda mı gelişmektedir?. Hücresele faaliyetlerle ilişkili olduğu bildirilen membran pompa aktiviteleri ile ilgili çok sınırlı çalışmalar vardır. Bu pompaların genetik, katekolaminler, çinko, superoksit dismutaz enzimi gibi faktörlerin etkisi altında çalıştığı çok az sayıda çalışmada yazılmıştır.(65) Ancak primer hipertansiyonu olan olgularda insülinin uyardığı glikoz alımı ve pompa aktiviteleri arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Çalışmamızda ilave olarak böyle bir ilişki yanında hem primer hipertansiyonun patogeneğinde rol oynayan ve hem de superoksit dismutaz enzimi ve membran pompa aktivitelerini düzenleyen çinkonun, olaylardan ne derece sorumlu olabileceği araştırılmıştır.(64,77)

Obesite, fiziksel inaktivite, sigara, hiperglisemi ,yaş ve bazı antihipertansif ilaçlar insülin direncini artırır.(82,83,84). Temel olarak insülin direnci periferik dokularda özellikle de adale dokusunda glukoz alımının azalması sonucu görülür.(80) Obesitede yağ hücrelerinin boyları büyüdüğünden insülin bağlayan reseptörlerin yoğunluğu azalır(85,86). Antihipertansif tedavi alanlardan ise diüretik ve B-blokerlerin hiperinsülinemiye negatif etkileri olurken, alfa-blokerlerin ve ACE inhibitörlerinin pozitif etkileri olduğu literatürden anlaşılmaktadır (87). Erkekler ve kadınlar arasında kardiovasküler hastalıkla insülin düzeyleri arasındaki ilişkiyi açıklamak için yapılan çalışmalarda, kadınlarda insülin sensitivitesinin daha düşük olduğunu bununla kardiovasküler risk için koruyucu bir faktör olduğudur. Ayrıca kadınların kullandığı oral kontraseptif ilaçlar ile

menstrüel siklus boyunca oluşan hormonal değişikliklerin insülin düzeylerini etkilediği ve bununda insülin düzeyleri ile ölçülebilen risk faktörleri arasında ilişkiyi açıklamada karışıklığa yol açabileceğidir.(88)Bu nedenle kadın hastalarımızı çalışma grubuna almadık.Yine aynı şekilde kronik sigara içenlerin ,sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında daha dislipidemik,hiperinsülinemik ve insüline dirençli olduğu anlaşılmıştır.(83)Plazma insülin düzeylerinin farklı ırklarda farklılık gösterebileceğine dair araştırmalarda vardır.(89) Bu yüzden yukarda sayılan özellikleri olan şahıslar çalışmadan dışlandılar.

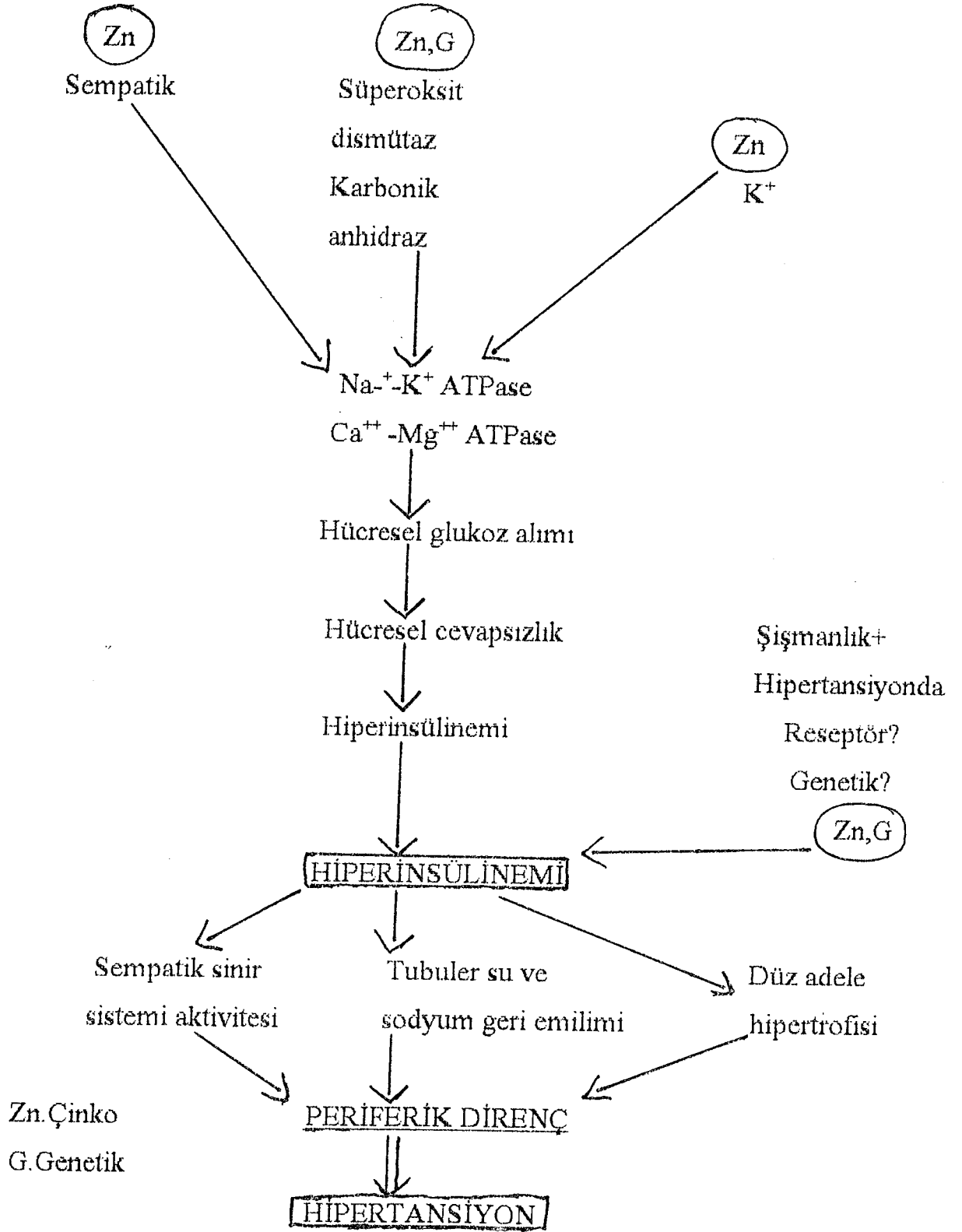
Hastalarımıza uyguladığımız insülin supresyon testinde , somatostatin ile endojen insülin sekresyonu bloke edilmiş olup,verilen insülin ve glukoz ile SSPG ve SSPI düzeyleri ölçülmüştür.(80,90)İnsülin duyarlılığını ölçmek için Yellow ve arkadaşları 1960'da(91)OGTT'ni kullanmışlar ve normal glukoz toleransı olan kişilerde oral glukoz yüklenmesi sonrasında insülin düzeylerini yüksek bulmuşlardır.Karam ve arkadaşları 1963'de (92) normal glukoz toleranslı obes kişilerde intravenöz glukoz yüklenmesinden sonra insülin düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. OGTT ile glukoz toleransı normal veya orta derecede bozuk olanlarda artmış insülin değerlerinin insülin resistansı ile ilgili olabileceği düşünülmüş ve böylece insülin resistansı ile hiperinsülinemi arasındaki ilk ilişki tanımlanmıştır.1970 yılında Shen,Reaven ve Farwuhar (93) farmakolojik ajanlarla pankreatik insülin sekresyonunu suprese ederek,daha sonra dışarıdan insülin ve glukoz kullanılarak SSPG düzeylerini insülin resistansının göstergesi olarak almışlardır.Defronzo ve arkadaşları 1979'da(94) glukoz klemp tekniklerini kullanarak insülin duyarlılığını sağlıklı bir şekilde ölçmüşlerdir.Temel olarak dışarıdan verilen insülin ile hepatik glukoz sekresyonu suprese edilmeğe çalışılırken ,kan glukozu belirli bir düzeyde sabit tutulmaktadır. Kan glukozunu belirlenen düzeyde tutmak için infüze edilen glukoz hızının ölçülmesi ile total vücut insülin duyarlılığı olarak ölçülür. Bergman 1979'da (95) intravenöz glukoz enjeksiyonu sonrası kan glukoz ve

insülin değerlerindeki azalma ve yükselmeler için bir matematiksel metot geliştirmiştir(Bergman'ın minimal modeli).Burada intravenöz glukoz tolerans testi(IVGTT) ile insülin sensitivitesi ve glukozun etkisi ölçülmüştür. İVGTT süresince alınan kan örneklerinden ölçülen glukoz ve insülin değerleri bilgisayarlarda değerlendirilerek insülin sensitivitesini ve glukoz etkilerini ölçmüşlerdir.Modelin bazı versiyonları ile pankreatik B-hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmıştır.İnsülin sensitivitesini ölçmek için başka metotlarda tanımlanmıştır.Turner 1979'da(96) ve Matthews 1985'de(97) açlık glukoz ve insülin ölçümlerinden üretilen parametrelerle insülin sensitivitesini ve B-hücre fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir.(99)Konuyla ilgili son çalışmalarda klemp tekniği ve insülin suprese edilerek yapılan ölçümlerin daha sıkça kullanıldığı, bu iki metod arasında da iyi bir korelasyon olduğu anlaşıldığından çalışmada kullandığımız method tercih edilmiştir (72)

SSPG'nin hiperinsülinemik hipertansiflerde daha çok etkilendiği çalışmamızda tespit edilmiştir. Bu çalışma, Reaven ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyum göstermektedir. Ana hangi faktörlerin SSPG değerlerini etkilediği iyi izah edilememiştir. Hücre içi ve dışı arasındaki katyon alışverişlerini sağlayan ve hücre içi enerji ile ilgili olan $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase ve $\text{Ca}^{++} - \text{Mg}^{++}$ ATPase'in rolü merak konusu olmuştur. Gerçekten de pompa aktivitesi azalmış olan olgularda glukoz alımının da bozulduğu saptanmıştır. Literatürde hipertansif olgularda pompa aktivitelerinin azalabileceği, sonuçta başta hücre içi kalsiyum ve diğer elementlerin değişebileceği ve sonuçta vasküler direnç geliştiği bildirilmiştir. (100) Çalışmamızda hücresel glukoz alımı ve minerallerin transportunda rol oynayan pompa fonksiyonlarını etkilenmiş olarak olarak görünmektedir.Obes hipertansiflerde daha muhtemel olarak rol oynayabileceği düşünülen insülin reseptör anormallikleri ve genetik faktörler bir tarafa alınırsa;esansiyel hipertansiyonda hiperinsülineminin bir çeşit end organ cevapsızlığına bağlı sekonder olarak geliştiği söylenebilir. Hiperinsülineminin son olay olabileceği

düşünülebilir. Hiperinsülineminin periferik direnci ne şekilde etkileyebileceği ise açıktır.(58,59,60).Kuramsal olarak çizdiğimiz şemaya göz atılırsa hiperinsülinemiden önceki kademelerin ne olabileceği görülebilmektedir. Bunlardan çinkonun ve genetik faktörlerin her kademedeki etkisi olabileceği anlaşılmaktadır.

Çinko önemli bir yaşamsal elementdir.Plazma çinkosunun ,vücut çinko düzeyini yansıtacağı bir çok çalışmalar da gösterilmiştir.(101)Daha hassas çalışmalar ile hücresel ve enzim düzeyleri hakkında daha doğru bilgi alınabilirdi.(66,101) Çinkonun hipertansiyonda plazma düzeylerinin değişebileceği bildirilmiştir (66). Aynı zamanda insülin etkileri ile de yakın ilişkili olduğu yazılmıştır.(101) Çalışmamızda plazma çinkosu hipertansif hastalarda düşük bulunmasına rağmen pompa aktivitesi ile ve glukoz alımı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. İlave olarak bu pompaları ve aynı zamanda pompaları etkileyen superoksit dismutaz enzimi ile ilişkili olan çinkonun çalışmamızda pompa aktiviteleri ile iyi bir korelasyonu olmadığı saptanmıştır. O zaman teknik olarak ölçülmesi güç olan ve pompaları etkileyen diğer enzimler ve genetik gibi faktörlerin olaydan daha çok sorumlu olabilecekleri düşünülebilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



TABLO 14 :Esansiyel hipertansiyon ile hiperinsülinemi arasındaki ilişki

6.SONUÇLAR

1. Bu çalışmada primer hipertansiyonlu hastalarda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanmıştır.
2. Hücresel glukoz alımının hiperinsülinemik olgularda daha fazla bozulduğu anlaşılmıştır.
3. İnsülin ile uyarılmış hücresel glukoz alımındaki kusurun Na-K ATPase ve Ca-Mg ATPase gibi membran pompa aktivitelerindeki azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur.
4. Hipertansif hastalarda çinko düzeyi düşük olmasına rağmen pompa aktivitelerinin çinkodan etkilenmediği saptanmıştır.
5. Olaydan genetik faktörlerin ve hücre içi diğer enzimlerin de rolü olabileceği düşünülebilir.
6. Süperoksit dismutaz ve karbonik anhidraz enzimi gibi hipertansiyon patogenezinde rolü olan enzimlerin insülin direnci ile ilişkisi ileri de araştırmaya değer bulunmuştur.

7.KAYNAKLAR

1. Hart JT:Hypertension.Edinburgh,Churchill Livingstone,1980, p.23-32.
- 2.Carola R,John PH,Noback CR:Human Anatomy and physiology ,USA,Mc Graw Hill,1991,p. 619-673
- 3.Tekkök S,Dikmenoğlu N:Arteriyel kan basıncının fizyolojik kontrol mekanizmaları.Hipertansiyon Bülteni 3 (2):38-47,1993
- 4.Gürçay A,Sağlikeş Y.Hipertansiyon.ANKARA.Vakur ltd.1.Baskı 1987 : s.2-37.
- 5.O'Brien E,O'Malley K. ABC of blood pressure measurement.Br Med J ;ii:982-4.1979
- 6.Özcan R.Kalb hastalıkları.Nobel tıp kitabevi,Sanal Matbacılık ,İstanbul:1983 ,s .581
- 7..Sokolow M,Mellroy M.B.Clinical Cardiology.Fourth Edition,Middle East Edition,California.1986. .pp.209
- 8..Schroeder S.A,Krupp.M.A.;Tierney.L.M, McPhee.S.J.Current Medical Diagnosis Treatment.Five Edition,Middle East Edition,California , 1989 pp:210
- 9.Hurst J W,Schlant R C,Rackley CE,Sonnenblick EH,Wenger NK:The Heart.Seventh Edition.Sons company.U.S.A.1990.pp.1140
- 10.Wyngaarden JB,Smith LH ,Bennett J.:Cecil Textbook of Medicine, ,Saunders Company,Philadelphia.1992;1-2:pp.254-5
- 11.Pickering TG,Devereux RB.Ambulatory monitoring of blood pressure as a predictor of cardiovascular risk.Am Heart J ;114:925-8.1987
- 12.Pickering TG,James GD,Boddie C,Harshfield GA,Blank S,Laragh JH:How common is white coat hypertension?.JAMA ;259:225-8 1988
- 13.Morgan T,Carney S,Myers J:Sodium and hypertension:A review of the role of sodium in pathogenesis and the action of diuretic drugs.Pharmacol Ther 9:395-418,1979.

14. Maxwell MH, Waks AU: Cations and hypertension: Sodium, potassium, calcium and magnesium. *Med Clin North Am* 71:859, 1987
15. Blaustein M, Hamly JM: Role of atrial natriuretic factor in essential hypertension: a hypothesis. *Ann Int Med* 98:785-92, 1983
16. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP et al: Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 309:1009-1015, 1983.
17. Krappanen H: Minerals and blood pressure, *Ann Med* 3:299, 1991.
18. Resnick L. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease and related disorders *Am J Hypertens*;6:123S-134S, 1993
19. Messerli FH, Ventura HO: Essential hypertension in the elderly: Hemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity and circulating catecholamine levels. *Lancet* II:983-985, 1983
20. Welborn TA, Wearne K: Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* ;2:154-160 1979
21. Reid IA, Morris BJ, Ganong WF: The renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol* 40:377-410, 1978.
22. Erne P, Bolli P: Correlation of platelet calcium with blood pressure: Effect of antihypertensive therapy. *N Engl J Med* 319:1084-88, 1984.
23. Hamlyn JM: Increased levels of humoral digitalis-like factor in deoxycorticosterone acetate-induced hypertension in the pig. *J Endocrinol* 122:409-20, 1989.
24. Hamlyn JM, Blaustein MP, Bova S: Identification and characterization of a ouabain-like compound from human plasma. *Prot Natl Acad Sci USA* 88:6259-6263, 1991.
25. Mathews WR, DuCharne DW, Harris DW: Mass spectral characterization of an endogenous digitalis-like factor from human plasma. *Hypertension* 17:930-5, 1991.

26. Hamlyn JM, Harris DW, Resau J, Ludens H: Digitalis like activity in human and bovin adrenals (abstract). *FASEB J* 4:295A, 1990.
27. Hamlyn JM, Resau J, Loftus A: Endogenous digitalis-like factor (EDLF): V. Localization, secretion and levels in DOCA-salt hypertension (abstract). *Hypertension* 16:317, 1990.
28. Schultz SG, Hudson RL: How sodium-absorbing cells do their job and survive? *News Physiol Sci* 1:185-89, 1986.
29. Frindt G, Windhager EE: Ca^{++} dependent inhibition of sodium transport in rabbit collecting tubules. *Am J Physiol* 258:F568-582, 1990.
30. Hamlyn JM, Ringel R, Schaeffer J: A circulating inhibitor of (Na-K)-ATP ase associated with essential hypertension. *Nature* 300:650-2, 1982.
31. Masugi F, Qgihara T, Hasegawa T, Kumahara Y: Quabain-like and non-quabain-like factors in plasma of patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens [A]* 9:1223-42, 1987.
32. Weidemann P, Saxenhofer H, Ferrier C et al: Atrial natriuretic peptide in man. *Am J Nephrol* 8:1-14, 1988.
33. Weidmann P: Essential, renal and endocrine hypertension. Massry SG, Glasscock RJ (ed): *Textbook of Nephrology*, 2nd edds, Williams and Wilkins, Baltimore, 1989, pp. 1020 -80
34. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14:173, 1991.
35. Reaven G.M: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595, 1988
36. Reaven G.M: Resistance to insulin-stimulated glucose uptake and hyperinsulinemia: Role in non-insulin-dependent diabetes, high blood pressure, dyslipidemia and coronary heart disease. *Diabetes Metab* 17:78, 1991.

37.Karan JH.Type II Diabetes and Syndrome X:Pathogenesis and Glycemic Management.Endocrinology and Metabolism ..Med Clin North Am 21:329,1992

38.Kaplan NM:The deatly quartet.Upper body obesity glucose intolerance,hypertiglyceridemia and hypertension.Arch Intern Med 149:1514,1989.

39.Onat A,Şenocak MŞ:Türk koroner hastalarında risk faktörlerin sıklığı,kümelenmesi ve bunların yol açtığı nisbi risk.Türk Kardioloji Derneği Araştırma 20:129,1992.

40.Modan M,Holking H,Almag S,et al:Hyperinsülinemia:a link between hypertension obesity and glucose intolerance.J Clin Invest 75:809,1985

41.Koutis AD,Lionis CD,Isacsson A,Jakobsson A,Fiore M,Lndholm LH:Charecteristics of the "Metabolic Syndrome X" in a cardiovascular low risk population in Crete.Eur Heart J 13:865,1992

42.Storlien LH,Kraegen EW,Chisholm DJ,Ford GL,Bruce DG,Pascoe WS:Fish oil prevents insülin resistance.Possible mediating role of intracelluler free magnesium.Am J Hypertens 3:373,1990.

43.Resnick LM:Ionic basis of hypertension,insülin resistance,vascular disease,and related disorders.Am J Hypertens ;6:123S-134S 1993

44.Multipl Risc Factor Intervention Trial Research Group:Multiple risk factör intervention trial:Risk factor changes and mortality results.JAMA 248:1564,1982

45.Pyrola K:Relationship of glucose tolerance and plasma insülin to the incidence of coronary heart disease:Results from two population studies in Finland.Diabetes Care 2:131,1979

46.Nakao J,Ito H,Kanayasu T,Murota SI:Stimulatory effect of nstülin on aortic smooth muscle cell migration induced by12-1-hydroxy-5,8, 10,14-eicosa

tetraenoic acid and its modulation by elevated extracellular glucose levels
.Diabetes 34:185,1985

47.Krone W,Greten H:Evidence for transcriptional regulation by insulin of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and sterol synthesis human mononuclear leucocytes.Diabetologia :366,1984.

48.Krone W,Naeglele H,Behnki B,Greten H:Opposite effects of insulin and catecholamines on LDL-receptor activity in human mononuclear leucocytes.Diabetes 37:1386,1988

49.Bühler FR,Julius S,Reaven G:A new dimension in hypertension:Role of insulin resistance.J Cardiovasc Pharmacol 15:S1,1990.

50.Christensen NJ,Gundersen HJG,Hegedus L:Acute effect of insulin on plasma noradrenalin and the cardiovascular system.Metabolism 29:1138,1980.

51.Zavaroni I,Sander S,Scott S,Reaven GM:Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat.Metabolism 29:970,1980

52.Reaven GM,Ho H,Hoffman BB:Attenuation of fructose-induced hypertension in rats by exercise training.Hypertension 12:129,1988

53.Mondon CE,Reaven GM:Evidence of abnormalities of insulin metabolism in rats with spontaneous hypertension.Metabolism 37:303,1988.

54.Van Itallie TB:Health implications of over-weight and obesity in the United states,Ann Intern Med 103:983,1985

55.Ferranini ME,Buzzigoli G,Bonadonna R:Insulin resistance in essential hypertension.N Engl J Med 317:350,1987

56.Landsberg C,Krieger DR:Obesity ,metabolism and the sympathetic nervous system.Am J Hypertens 2:125,1989

57.Bern C,Faggius J:Sympathetic response to oral carbohydrate administration:Evidence from microelectrode nerve recordings.J Clin Invest 84:1403,1989

58. Landsberg L: Diet, obesity and hypertension: An hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 61:1081, 1986
59. Barrett-Connor EI: Obesity, atherosclerosis and coronary artery disease. *Ann Intern Med* 103:1010, 1985
60. Stout RW, Bierman EL, Ross R: Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 36:319, 1975
61. Hatori N, Gardner JP, Tomonari H, Fine BP, Aviv A: Na^+/H^+ antiport activity in skin fibroblasts from blacks and whites. *Hypertension* 15:140, 1990
62. Moore RD: Effects of insulin upon ion transport. *Biochem Biophys Acta* 737:1, 1983
63. Rosa RM, Silva P, Young JB: Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N Engl J Med* 302:431, 1980
64. Shi-B: Clinical study on the relationship between erythrocyte ATPase activity and lipid peroxidation in essential hypertension. *Chung-Hua -Hsin -Hsueh-Kuan-Ping-Tsa-Chih*. [abstract] 1993 Feb; 21(1):26-8, 63
65. Bettger WJ: Zinc and selenium, site-specific versus general antioxidant. *Can J Physiol Pharmacol*. 1993; 71(9):721-4
66. Yang Y: Renal function of cations excretion in children predisposed to essential hypertension. *Chung-Hua-Fang-I-Hsueh-Tsa-Chih*. [abstract]. 1991 :25 (3) :152-4
67. Rose G.A, Blackburn H W: Cardiovascular survey methods. WHO monogr Ser 56:93, 1968.
68. Thulin T, Andersson G, Schersten B: Measurement of blood pressure - routine test in need of standardization. *Postgrad Med J* 521:390, 1975.
69. Calbreath DF: Clinical Chemistry. A Fundamental Textbook. Phil: W.B. Saunders Company, 1992; 68

70. Diagnostic Systems Group: Synheron Cx5 diagnostics and troubleshooting guide. Brea, U.S.A. 1990.
- 71. Kaplan AL: Carbohydrates and metabolites. In: Kaplan AL, Pesce AJ. Clinical Chemistry, St. Luis: The C. V. Mosby Company, 1984; 1032-4
72. Shen. D. C., Shieh. S. M., Fuh. M. T., Wu. D. A., Chen. Y. D. I., Reaven. G. M. Resistance to insulin-Stimulated-Glucose Uptake in Patients with Hypertension. J Clin Endocrinol Metab 66:580, 1988.
73. Beutler E, Kuhl W, Sacks P. Sodium-Potassium ATPase activity is influenced by ethnic origin and not by obesity. N Engl J Med ;309:756. 1983
74. Atkinson A, Gatenby AD, Lowe AG: The determination of inorganic phosphate in biological system. Biochim Biophys Acta ;320:195-204. 1973
75. Reading HW, Isbir T: The role of cation activated ATPase Transmitter Release from the rat iris. J Exp Physiol ;65:105-115 1980.
76. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randell RL.: Protein measurement with the folin phenol reagent, J Biol Chem ;193:261-275. 1951
77. Prakask NJ, Fontana J, Henkin RI: Effect of transitional metal ions on (Na⁺-K⁺)ATP ase activity and the uptake of norepinephrine and choline by brain synaptosomes. Life Sci 12, 249-259, 1973.
78. Wensink J, Van den Hamer CJA. Biochemical aspects of zinc deficiency in brain zinc metabolism. Current Trends in trace elements Researchs. Proceedings. Cahazot G, Abdulla M, Arnaud P (eds) Paris ,France 1987, pp. 130-4
79. Brewer GJ: Calmodulin, zinc and calcium in cellular and membrane regulation: an interpretive review. Am J Hematol 8, 231-248, 1983.
80. Falcao J, Martin MJ, Carreiras F, Charneco da Costa J. Hyperinsulinism and insulin resistance in obesity. Arquivos de medicina, Vol. 7, Supl. 7, 1993.
81. Smblođlu K. Smblođlu V: Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. Hatibođlu Yayınevi 3. Bası. Ankara 5:71, 1978

82. Hannele Y, Jarvinen and Veikko A, Koivisto: Effects of body composition on insulin sensitivity. *Diabetes* 32:965-969, 1983.
83. Facchini S F, Hollenbeck C B, Jeppesen J, Chen Y D I, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* :339:1128-30. 1992
84. Olefsky JM, Kolterman OG: Mechanisms of insulin resistance in obesity and non-insulin dependent (type II) diabetes. *J Med* 70:151-154, 1981
85. Harrison LC, Martin IR, Melick RA: Correlation between insulin receptor binding in isolated fat cells and insulin sensitivity in obese human subjects. *J Clin Invest* 58:1435-1442, 1976.
86. Olefsky JM: Decreased insulin binding to adipocytes and circulating monocytes from obese subjects. *J Clin Invest* 57:1165-1169, 1976.
87. Kaplan N.M., Antihypertensive therapy to maximally reduce coronary risk. *Am Heart J* 1993;125:1487-93.
88. Donahue R.P, Orchard TJ, Becker D J , Kuller LH, Drash A L :ex-difference in the coronary heart disease risk profile:a possible role for insulin. The behavior country study. *Am J Epidemiol* ;125:650-7. 1987
89. Saad MF, Lillioja S, Ch B, Nyomba BL, Castillo C., Ferraro R., Gregorio M D, Ravussin E , Knowler WC , Bennett PH., Howard BV, Bogardu SC.: Racial difference in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med*;324:733-9. 1991
90. Wayne H, Sheu H, Jeng YC, Shieh SM, Fuh MMT, Shen DDC, Chen YDI, Reaven GM: Insulin resistance and abnormal electrocardiograms in patient with high blood pressure. *Am J Hypertens* ;5:444-448. 1992
91. Yalow RS, Berson SA. Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects. Determinations by a new sensitive immuno-assay technique. *Diabetes*..9,254-260. 1960
92. Karam JH, Grodsky GM, Forsham PH: Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immuno-chemical assay. *Diabetes*,

12,197-207.1963

93. Shen SW, Reaven GM, Farquar JW: Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Invest.* 49,2151-2160.1970

94. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237,E214-223..1979.

95. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C: Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol.* 236,E667-677.1979

96. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TDR, Peto J: Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: Estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism.* 28,1086-1096.1979

97. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28,412-419. 1985

99.. Savage MW, Williams G: Diabetes, Hyperinsulinemia and hypertension . *Arquivos de medicina*, Vol. 7, Supl. 7, 1993.

100. Blaustein MP, Sodium ions calcium ions, blood pressure regulation and hypertension, reassessment and hypothesis. *Am J Physiol* ;232:16-137.1977

101. Golik A, Modai D, Averbukh Z, Sheffy M, Shamis A, Cohen N, Shaked U, Dolev E: Zinc metabolism in patients treated with captopril versus enalapril. ;39(7):665-7.1990